Jan Langman

13e édition américaine

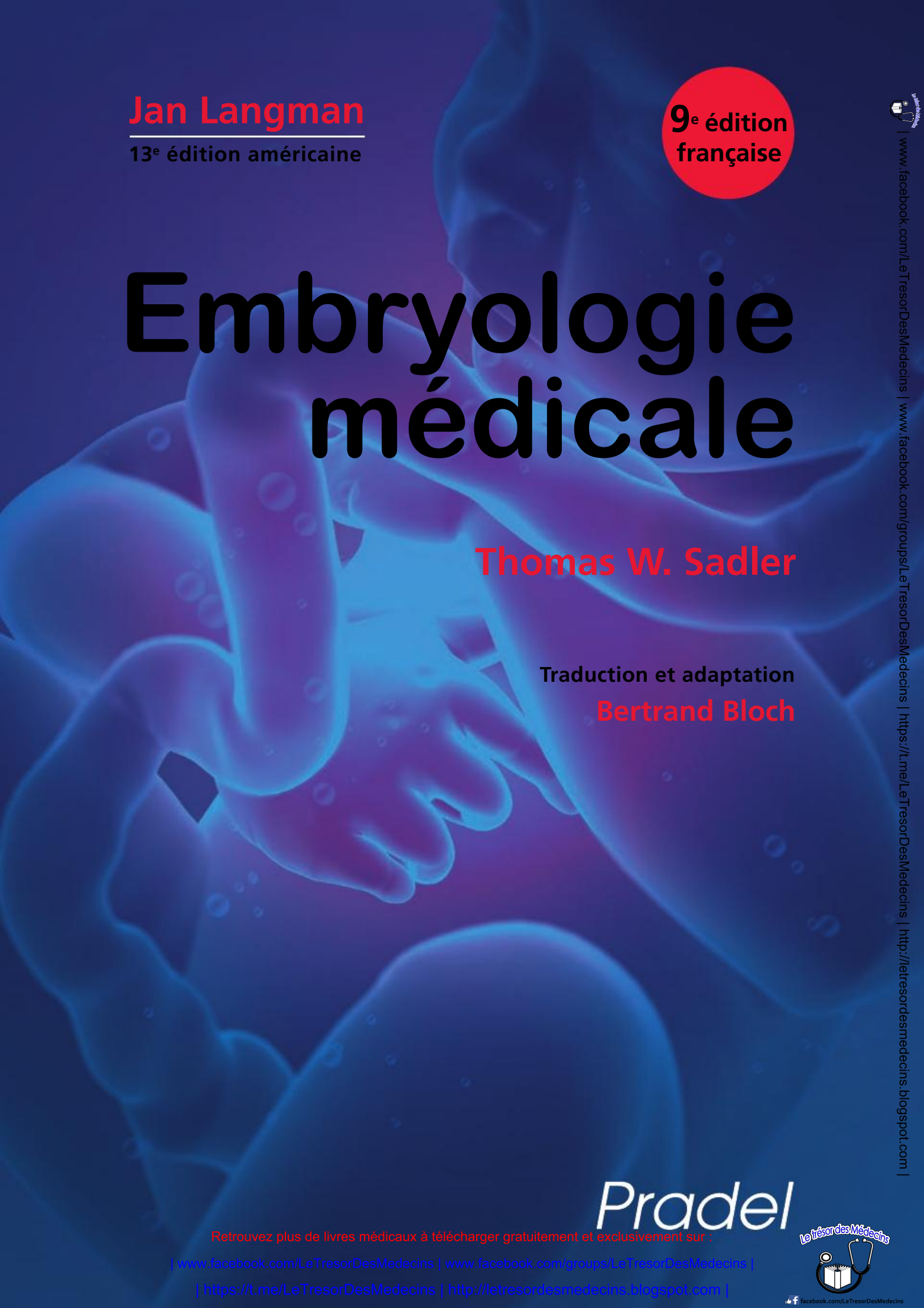
9e édition française

Embryologie médicale

Thomas W. Sadler

Traduction et adaptation

Bertrand Bloch



Pradel

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |
| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Le trésor des Médecins
facebook.com/LeTresorDesMedecins

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Embryologie médicale

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |

| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Jan Langman

13e édition américaine

9e édition française

Embryologie médicale

Thomas W. Sadler, Ph.D.

Consultant, Birth Defects Prevention
Twin Bridges, Madison County, Montana
Adjunct Professor of Pediatrics
University of Utah
Visiting Professor of Embryology
East Tennessee State University
Quillen School of Medicine
Senior Scholar
Greenwood Genetics Center
Greenwood, South Carolina

Traduction et adaptation :

Bertrand Bloch, MD, Ph.D.

Professeur émérite de l'Université de Bordeaux

Illustrations assistées par ordinateur : Susan L. Sadler-Redmond
Microphotographie par balayage : Kathy Tosney
Imagerie par ultrasons : Jan Byrne et Hytham Imseis

Pradel

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |

| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

facebook.com/LeTresorDesMedecins

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Dédicace

Pour chaque enfant et pour tous les enfants

Un merci tout particulier aux Docteurs David Weaver et Roger Stevenson
pour leur aide précieuse et pour les informations cliniques
parmi lesquelles les nombreuses figures

Le Professeur Bertrand Bloch remercie Christine Lopes et Benoit Arveiler
pour leur aide précieuse et leurs conseils

© John Libbey Eurotext, 2018, 9e édition française

Éditions Pradel
John Libbey Eurotext
127, avenue de la République
92120 Montrouge
France
e-mail : contact@jle.com
http://www.jle.com

John Libbey Eurotext Limited
34 Anyard Road, Cobham
Surrey KT11 2LA
England

ISBN : 978-2-36110-079-7

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage sans autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du Droit de Copie (CFC), 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.

Ce livre est une traduction de la 13e édition de *Medical Embryology*
© 2015 Wolters Kluwer Health
Publié en accord avec Wolters Kluwer Health, USA

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |
| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Préface

Chaque étudiant dans le domaine des professions de santé est concerné par les questions touchant à la grossesse, à travers celle de leur mère ou celle de leur entourage, mais aussi parce que l'on sait aujourd'hui que les événements survenant au cours d'une grossesse ont des conséquences sur la santé bien au-delà de cette période. En tant que professionnel de santé, vous rencontrerez souvent des femmes en âge de procréer, enceintes, ou vous aurez vous-mêmes des enfants, ou ce sera le cas de personnes de votre entourage. Dans tous les cas, la grossesse et la naissance d'un enfant nous concernent (personnellement et professionnellement). Dans certains cas, la grossesse et la naissance sont à considérer par les problèmes qu'elles soulèvent et par leurs conséquences négatives, tels les fausses couches et le handicap. La prématurité et les malformations congénitales sont des causes majeures de handicap et de décès chez l'enfant. Des stratégies nouvelles sont susceptibles d'améliorer le déroulement de la grossesse et de la naissance, et les professionnels de santé ont un rôle majeur dans la mise en œuvre de ces avancées. Cependant, une connaissance des bases de l'embryologie constitue un préalable nécessaire pour le succès de ces stratégies et pour que chaque acteur du système de santé puisse contribuer à la naissance et au devenir d'enfants en meilleure santé.

Afin de fournir les bases de la compréhension de l'embryologie et de ses applications cliniques, l'ouvrage *Embryologie médicale* de Langman conserve sa présentation spécifique en associant texte, schémas détaillés et documents cliniques. Cet ouvrage insiste sur l'importance du versant clinique par la présence de nombreux exemples résultant d'anomalies du développement. Les points et mises à jour pédagogiques présents dans cette 13e édition (correspondant à la 9e édition française) devraient faciliter le travail et l'apprentissage des étudiants.

Organisation de l'ouvrage : l'ouvrage est organisé en deux parties. La première partie (Embryologie générale) correspond à la description des bases générales du développement depuis la gamétogénèse jusqu'à la fin de la période embryonnaire. Elle inclut aussi des chapitres sur le développement du placenta, le diagnostic prénatal et les anomalies du développement. La seconde partie (Organogenèse) fournit une description détaillée du développement normal et pathologique de chaque organe et appareil.

Applications cliniques : avec la description des différentes étapes du développement normal, chaque chapitre comprend des applications cliniques qui apparaissent dans des encadrés spécifiques. Ces données sont conçues pour montrer l'importance clinique des connaissances en embryologie et l'importance de la compréhension des mécanismes-clés du développement pour l'amélioration des conditions de la naissance et de la santé des enfants à naître. L'iconographie et les descriptions cliniques à la base de ces informations ont été enrichies et mises à jour dans cette présente édition.

Génétique : en raison du rôle de plus en plus important de la génétique et de la biologie moléculaire dans le domaine de l'embryologie et de l'étude des malformations congénitales, cet ouvrage présente et discute les bases de la génétique moléculaire. Le premier chapitre fournit une introduction aux mécanismes moléculaires, définit les termes couramment utilisés en génétique et en biologie moléculaire, et décrit les mécanismes-clés contribuant au développement embryonnaire. Tout au long de l'ouvrage, les voies de signalisation principales et les gènes impliqués dans la régulation du développement embryonnaire sont identifiés et discutés.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |

| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Illustrations : une centaine d'illustrations ont été ajoutées pour faciliter la compréhension des textes, parmi lesquelles des dessins en quadrichromie, des images de microscopie à balayage et des documents cliniques. L'introduction de documents couleurs dans les encadrés « Applications cliniques » met en valeur cette section.

Résumés : à la fin de chaque chapitre, un résumé présente une synthèse concise des points les plus importants décrits en détail dans le chapitre correspondant. Les mots-clés sont mis en évidence et définis.

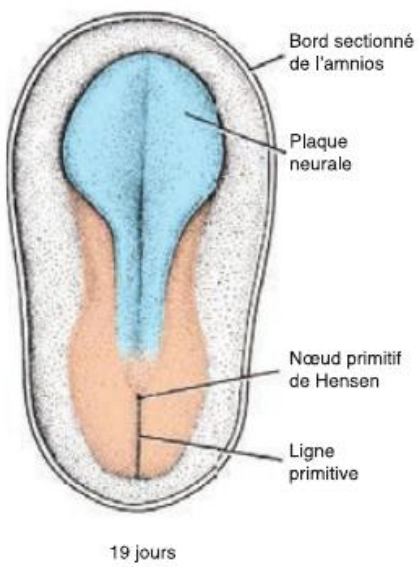
Questions pratiques : des questions en relation avec les éléments essentiels de chaque chapitre sont posées pour aider les étudiants à s'assurer de la compréhension de leurs connaissances. Les réponses détaillées sont fournies dans l'annexe à la fin de l'ouvrage.

Glossaire : un glossaire actualisé des mots-clés est présent à la fin de l'ouvrage.

J'espère que vous trouverez dans cette édition d'*Embryologie médicale* une excellente ressource pour apprendre l'embryologie et ses implications cliniques. Cet ouvrage a été conçu pour comprendre et appréhender ce domaine par une approche conviviale et innovante.

T. W. Sadler
Twin Bridges, MT

Placode : zone d'épaississement de l'ectoblaste à l'endroit où se formera un ganglion ou un organe des sens.



19 jours

ODE TO A PLACODE

There once was a flat sheet of cells
That were stumpy and ugly as hell;
But one day they arose, stood tall on their toes,
and declared they were the best cells of all.

Presumptuously they cried that their lineage was high
and right proudly they bragged of their codes;
But soon it was clear, they weren't like the ear
and they were nixed in their dreams as placodes.

Semantics, they screamed, please maintain our dreams,
but their pleas were unheeded and late;
And now to this day in repast they must lay
as a misconstrued, flat neural plate!

T. W. Sadler
Twin Bridges, MT

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |
| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Sommaire

Préface V
Introduction – Embryologie : intérêt clinique et perspective historique XI

PARTIE 1 EMBRYOLOGIE GÉNÉRALE

Chapitre 1 • Introduction aux phénomènes de régulation moléculaire et de signalisation

Transcription 3
Autres mécanismes de régulation de l'expression génique 6
Induction et organogenèse 6
Signalisation cellulaire 7
Principales voies de signalisation au cours du développement 10

Chapitre 2 • Gamétogenèse (transformation des gonocytes en gamètes)

Cellules germinales primordiales (gonocytes primordiaux) 17
Théorie chromosomique de l'hérédité 18
Transformations morphologiques au cours de la gamétogenèse 31

Chapitre 3 • Première semaine du développement (de l'ovulation à l'implantation)

Cycle ovarien 41
Fécondation 47
Segmentation 51
Formation du blastocyste 51
Préparation de l'utérus à l'implantation 54

Chapitre 4 • Deuxième semaine du développement (disque embryonnaire didermique)

Huitième jour du développement 59
Neuvième jour du développement 59
Onzième et douzième jour du développement 60
Treizième jour du développement 63

Chapitre 5 • Troisième semaine du développement (disque embryonnaire tridermique)

Gastrulation : formation du mésoblaste et de l'entoblaste 69
Formation de la notochorde 70
Mise en place des axes du corps de l'embryon 73
Planification des évolutions cellulaires au cours de la gastrulation 76
Croissance du disque embryonnaire 76
Évolution du trophoblaste 79

Chapitre 6 • De la 3e à la 8e semaine (période embryonnaire - organogenèse)

Dérivés de l'ectoblaste 85
Dérivés du mésoblaste 94
Dérivés de l'entoblaste 101
Structuration de l'axe antéropostérieur : régulation par les gènes à homéobox (homéoboîte) 104
Aspect extérieur de l'embryon au 2e mois 106

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |
| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Chapitre 7 • Intestin primitif et cœlome interne

Un tube au-dessous d'un tube : l'intestin primitif 113
Formation du cœlome interne (intra-embryonnaire) 113
Séreuses 115
Diaphragme et cavité thoracique 118
Formation du diaphragme 120

Chapitre 8 • Du 3e mois à la naissance : le fœtus et le placenta

Développement du fœtus 125
Membranes et placenta 129
Évolution du trophoblaste 131
Chorion villeux et caduque basilaire 133
Structure du placenta 134
Amnios et cordon ombilical 139
Évolution du placenta en fin de gestation 139
Liquide amniotique 141
Membranes fœtales chez les jumeaux 142
Naissance 144

Chapitre 9 • Malformations congénitales et diagnostic prénatal

Malformations congénitales 151
Diagnostic prénatal 163
Thérapie fœtale 167

PARTIE 2 ORGANOGENÈSE

Chapitre 10 • Squelette axial

Crâne 174
Vertèbres et colonne vertébrale 183
Côtes et sternum 186

Chapitre 11 • Muscles

Muscles striés squelettiques 189
Innervation des muscles striés squelettiques axiaux 192
Muscles squelettiques et tendons 193
Régulation moléculaire du développement musculaire 193
Spécification des groupes musculaires 193
Muscles de la tête 193
Muscles des membres 193
Myocarde 194
Muscles lisses 194

Chapitre 12 • Membres

Croissance et développement des membres 197
Musculature des membres 201
Régulation moléculaire de la différenciation des membres 202

Chapitre 13 • Appareil cardiovasculaire

Mise en place et spécification des champs cardiaques 211
Formation et mise en place du tube cardiaque 214
Formation de la boucle cardiaque 215
Régulation moléculaire du développement cardiaque 219
Développement du sinus veineux 220
Cloisonnement du cœur 220
Formation du système de conduction du cœur 240
Développement des vaisseaux 241
Circulation avant et après la naissance 252

Chapitre 14 • Appareil respiratoire

Formation de l'ébauche pulmonaire 259
Larynx 261
Trachée, bronches et poumons 262
Maturation pulmonaire 263

Chapitre 15 • Appareil digestif

Subdivisions de l'intestin primitif 267
Régulation moléculaire du développement du tube digestif 267
Mésentère et mésos 268
Dérivés de l'intestin antérieur 271
Régulation moléculaire de l'induction du foie 280
Pancréas 282
Dérivés de l'intestin moyen 283
Dérivés de l'intestin postérieur 291

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |
| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |
Le trésor des Médecins
facebook.com/LeTresorDesMedecins

Chapitre 16 • Appareil urogénital

Appareil urinaire 297
Appareil génital 310

Chapitre 17 • Tête et cou

Arcs branchiaux 333
Poches branchiales entoblastiques 336
Poches branchiales ectoblastiques 340
Régulation moléculaire du développement de la face 340
Langue 346
Thyroïde 347
Développement de la face 349
Massif médian 350
Palais secondaire 351
Fosses nasales 357
Dents 357
Régulation moléculaire du développement des dents 360

Chapitre 18 • Système nerveux central

Moelle épinière (spinale) 366
Encéphale 376
Régulation moléculaire du développement de l'encéphale 389
Nerfs crâniens 395
Système nerveux autonome 397

Chapitre 19 • Oreille

Oreille interne 407
Oreille moyenne 411
Oreille externe 412
Audition 413

Chapitre 20 • Œil

Cupule optique et vésicule cristallinienne 419
Rétine, iris et corps ciliaire 419
Cristallin 424
Choroïde, sclérotique et cornée 424
Vitré 424
Nerf optique 424
Régulation moléculaire du développement de l'œil 425

Chapitre 21 • Téguments et phanères

Peau 431
Poils 433
Ongles 434
Glandes sudoripares 434
Glande mammaire 435

PARTIE 3 ANNEXES

Réponses aux questions pratiques 441
Références iconographiques 455
Glossaire des mots-clés 461
Index 475

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |
| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Le trésor des Médecins
facebook.com/LeTresorDesMedecins

Introduction

Embryologie : intérêt clinique et perspective historique

INTÉRÊT CLINIQUE

Passer d'une cellule unique à un nouveau-né en 9 mois, voici un processus de développement qui intègre de façon fascinante des phénomènes biologiques de complexité croissante. L'*embryologie* est l'étude de ces phénomènes. Son champ d'investigation inclut les recherches sur les facteurs moléculaires, cellulaires et structuraux qui contribuent à la formation d'un organisme. Son intérêt réside entre autres dans le fait qu'elle fournit les connaissances fondamentales nécessaires à l'amélioration des stratégies de santé propres à améliorer les résultats cliniques dans le domaine de la reproduction, de la grossesse et de la naissance. Ainsi, les progrès de nos connaissances en embryologie ont eu pour conséquence l'élaboration de nouvelles techniques de diagnostic prénatal, de traitements, de nouvelles procédures pour prendre en compte les problèmes d'infertilité et de méthodes de prévention des malformations congénitales, principales causes de mortalité infantile.

Ces progrès en matière de médecine prénatale et de connaissance de la pathologie de la reproduction sont significatifs pour de meilleures conditions de naissance, mais ils ont aussi une incidence à long terme après la naissance : en fait, nos capacités cognitives et nos caractéristiques comportementales sont affectées par notre contexte prénatal, et des facteurs maternels comme le tabagisme, la nutrition, le surmenage physique et/ou psychique, le diabète, etc., jouent un rôle sur notre santé bien après la naissance.

En outre, ces expériences prénatales, associées aux paramètres moléculaires et cellulaires, déterminent notre potentiel à développer certaines maladies à l'âge adulte, telles que le cancer et les maladies cardiovasculaires. Ainsi, notre développement prénatal a de nombreuses conséquences affectant notre santé à court et à long terme. Ceci fait de l'étude de l'embryologie et du développement fœtal une matière importante pour tous les professionnels de santé. À l'exception de quelques spécialistes, la grande majorité des médecins et des professionnels de la santé ont l'occasion d'intervenir auprès de femmes en âge de procréer, ayant ainsi l'opportunité de contribuer à une amélioration du développement *in utero* et des problèmes éventuels qui peuvent en résulter.

GÉNÉRALITÉS ET RAPPEL HISTORIQUE

À partir de la cellule initiale, le développement de l'embryon au cours des 8 premières semaines constitue l'*embryogenèse*, et les ébauches des organes se mettent en place (*organogenèse*). La période embryonnaire va de la fécondation à la 8e semaine. Au cours de la période suivante, appelée *période fœtale*, qui va de la fin de la 8e semaine à la naissance, se poursuivent la différenciation et la maturation des tissus et organes, et la croissance du fœtus en taille et en poids.

Au cours des siècles passés, les progrès de l'embryologie ont bénéficié du perfectionnement de nombreux moyens d'observation au premier rang desquels les techniques d'anatomie : microscopie optique et électronique, imagerie, techniques de microdissection. Le développement des travaux d'anatomie

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |
| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |
facebook.com/LeTresorDesMedecins

comparée et les études phylogénétiques ont contribué de manière majeure à la compréhension des étapes du développement. Enfin, l'étude clinique des malformations congénitales et la comparaison des anomalies du développement avec le développement normal ont permis de mieux comprendre les mécanismes de ce dernier. L'étude des causes des anomalies du développement constitue la *tératologie*.

Le XX^e^ siècle a été marqué par l'essor de l'embryologie expérimentale. De nombreuses techniques expérimentales ont été élaborées pour suivre les cellules au cours de leur développement et déterminer leur devenir. Parmi les premières de ces méthodes, il faut citer l'observation au microscope d'embryons transparents d'invertébrés contenant des cellules pigmentées dont l'évolution peut être suivie au cours du développement. Par la suite, on a utilisé les colorants vitaux pour marquer les cellules et suivre leur devenir, puis, à partir des années 1960, les techniques de marquage radioactif et d'autoradiographie. Les premiers marqueurs génétiques sont apparus à la même époque avec la création des chimères d'embryon de caille et de poulet. Dans cette approche, les cellules de la caille, qui ont un mode unique de distribution de l'hétérochromatine autour du nucléole, sont greffées chez des embryons de poulet aux stades initiaux du développement. À un stade ultérieur, les embryons sont examinés histologiquement et le devenir des cellules greffées peut être étudié.

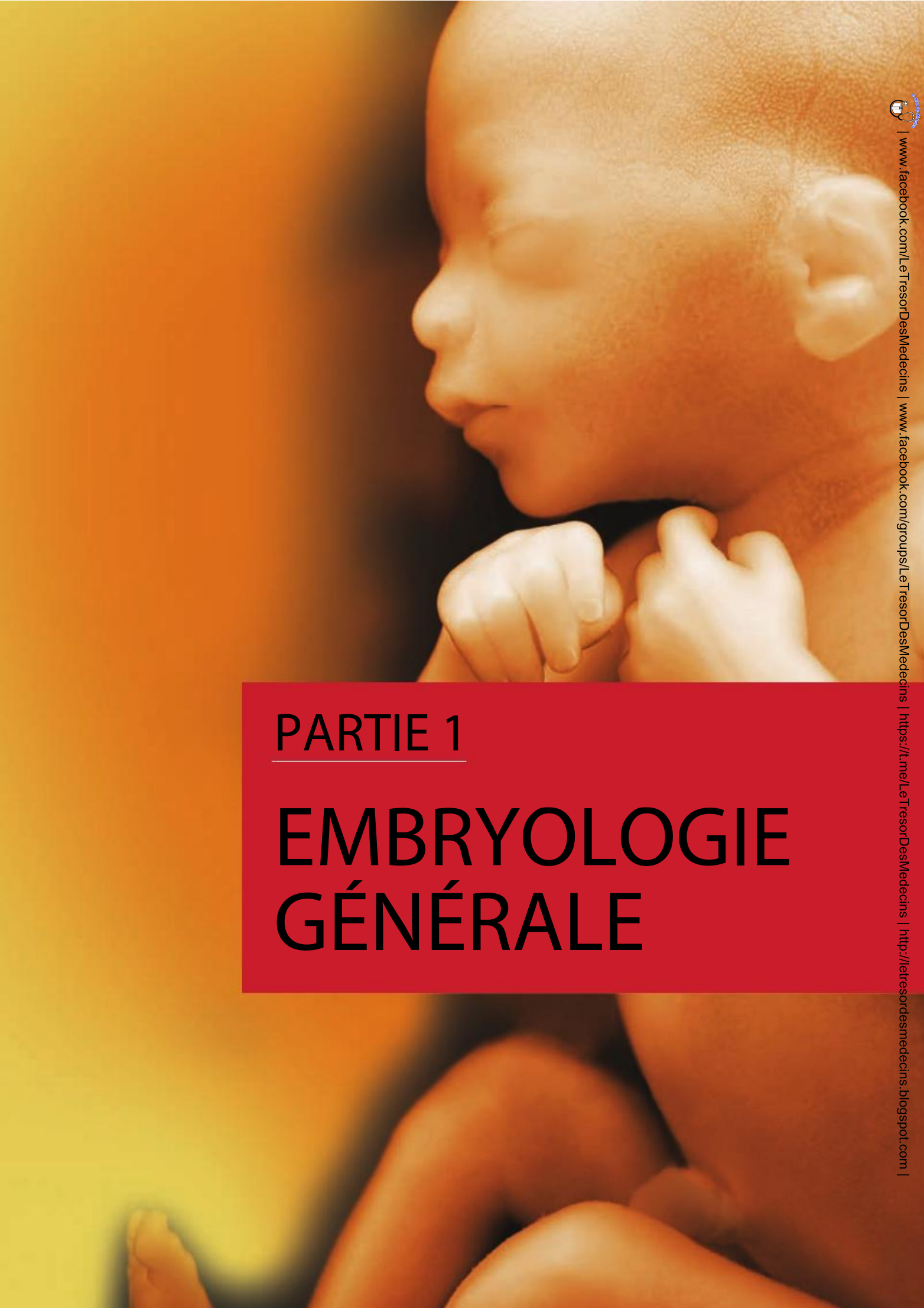
Un perfectionnement de cette approche a été le développement d'anticorps spécifiques des antigènes des cellules de caille, technique qui a beaucoup contribué à l'identification de ces cellules. L'étude de leur devenir grâce à ces techniques, et à d'autres plus récentes, fournit des informations précieuses sur l'origine des différents organes et tissus.

Les greffes expérimentales ont également permis de commencer à comprendre la transmission des signaux entre les tissus, par exemple la greffe du nœud primitif à un endroit autre que sa position normale dans l'axe du corps, qui montre que cette structure peut induire un second axe corporel, ou encore celles qui utilisent les bourgeons de membres. Cette stratégie a permis de montrer que si du tissu de la limite axiale postérieure d'un membre était greffé à la limite antérieure d'un second membre, les doigts du membre hôte étaient dupliqués de telle sorte que les doigts réalisaient une image en miroir les uns des autres. Cette région postérieure émettant des signaux a été appelée zone d'activité polarisante (ZPA, *zone of polarizing activity*), et on sait maintenant que la molécule responsable de la signalisation est *Sonic hedgehog*.

À la même époque (1961), la tératologie a fait d'immenses progrès à partir de la découverte qu'un médicament, en l'occurrence la thalidomide, donné alors comme calmant et antinauséeux aux femmes enceintes, peut provoquer des malformations congénitales graves incluant des anomalies particulières des membres, par exemple l'absence d'un ou de plusieurs membres (amélie), ou encore des os longs, de telle sorte que seulement une main ou un pied étaient attachés au corps (*phocomélie*). La relation entre la prise du médicament et les malformations congénitales a été reconnue indépendamment par deux médecins, W. Lenz et W. McBride, et a montré que l'embryon pouvait être sensible à des facteurs maternels qui traversaient le placenta. Peu après, de nombreux modèles animaux expérimentaux ont prouvé qu'il existait une relation entre facteurs environnementaux, médicaments et gènes, permettant d'autres avancées sur les relations entre les événements survenant au cours du développement et l'origine des malformations congénitales.

Aujourd'hui, les approches moléculaires font partie des stratégies innovantes ajoutées à la liste des modèles expérimentaux utilisés pour étudier le développement normal et anormal. De nombreuses techniques d'identification des cellules embryonnaires utilisent le marquage de gènes reporters, les sondes fluorescentes et d'autres techniques ont amélioré notre capacité à établir la carte des lignées cellulaires. L'utilisation d'autres techniques pour modifier l'expression des gènes, telles que l'inactivation (*knock-out*), la surexpression (*knock-in*) ou la technique anti-sens, a créé de nouvelles voies pour provoquer un développement anormal et permettre ainsi avec précision l'étude de la fonction d'un gène dans un tissu donné. Ainsi, l'avènement de la biologie moléculaire a élargi le champ de l'embryologie et, à mesure que nous déchiffrons le rôle de chaque gène individuellement et leurs interrelations avec les facteurs environnementaux, nous comprenons mieux les processus normaux et anormaux du développement.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |



PARTIE 1

EMBRYOLOGIE GÉNÉRALE

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 1

Introduction aux phénomènes de régulation moléculaire et de signalisation

La biologie moléculaire a ouvert de nouvelles voies pour étudier l'embryologie et faciliter notre compréhension du développement normal et anormal. Le séquençage du génome humain associé à de nouvelles techniques d'investigation de la régulation des gènes, à différents niveaux de complexité, a ouvert une nouvelle ère pour la compréhension des mécanismes de l'embryogenèse. Ainsi, du niveau anatomique au niveau biochimique puis au niveau moléculaire, l'histoire de l'embryologie a progressé, et chaque nouveau chapitre a permis d'en améliorer notre connaissance et notre compréhension.

Le développement embryonnaire dépend du *génome* qui contient toute l'information nécessaire à la construction d'une personne. Dans l'*ADN*, l'information apparaît sous forme de séquences, les *gènes* qui codent pour des protéines. En retour, des protéines régulent l'expression d'autres gènes et interviennent comme des molécules de signalisation pour contribuer à l'organisation des mécanismes du développement.

Il y a approximativement 23 000 gènes dans le génome humain, ce qui représente seulement le cinquième du nombre initialement prévu (100 000) avant l'achèvement du « Projet Génome Humain ». Cependant, en raison des divers niveaux de régulation, le nombre de protéines dérivées de ces gènes est plus proche du nombre de gènes prévus à l'origine. Ce qui a changé est l'hypothèse « un gène, une protéine ». En effet, on sait aujourd'hui que grâce à une grande variété de mécanismes, un seul gène peut être à l'origine de plusieurs protéines.

L'expression d'un gène peut être régulée à plusieurs niveaux :

- différents gènes peuvent être transcrits ;
- l'ADN nucléaire transcrit à partir d'un gène peut être sélectivement programmé pour réguler et choisir lesquels des ARN transcrits atteignent le cytoplasme pour devenir des ARN messagers (ARNm) ;
- les ARNm peuvent eux-mêmes être sélectivement traduits en différentes protéines ;
- les protéines fabriquées à partir des ARNm peuvent être modifiées de différentes manières.

TRANSCRIPTION

Les gènes sont contenus dans un complexe composé d'ADN et de protéines (principalement des histones), appelé *chromatine*, dont l'unité structurelle de base est le *nucléosome* (Fig. 1.1). Chaque nucléosome est composé d'un octamère *d'histones* et d'environ 140 paires de bases d'ADN. Les nucléosomes eux-mêmes sont réunis en amas par la fixation des segments d'ADN qui les unissent (ADN lieur ou *linker DNA*) à d'autres histones (histones H1, Fig. 1.1). Les nucléosomes gardent les molécules d'ADN étroitement enroulées et condensées, de telle sorte que l'ADN ne peut être transcrit. Dans cet état inactif, condensé, la chromatine apparaît comme des perles de nucléosomes sur un filament d'ADN. Elle est alors

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

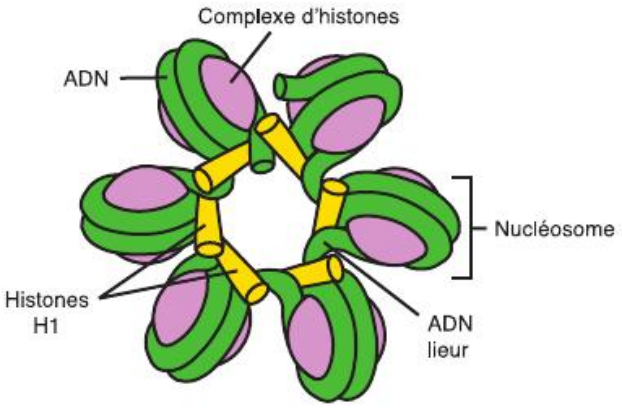


Figure 1.1 / Nucléosomes formant l'unité de base de la chromatine. Chaque nucléosome consiste en un octamère d'histones et approximativement 140 paires de bases d'ADN. Les nucléosomes sont liés en grappes par de l'ADN et d'autres histones (H1).

appelée *hétérochromatine*. Pour qu'une transcription survienne, cet ADN doit être déroulé à partir des perles. Sous cette forme déspiralisée, la chromatine s'appelle alors *euchromatine*.

Les gènes siègent à l'intérieur du brin d'ADN et contiennent des régions appelées *exons*, lesquels peuvent être traduits en protéines, et des régions appelées *introns*, disposés entre les exons, et qui, eux, ne sont pas traduits en protéines (Fig. 1.2). En plus des exons et introns, un gène typique comprend :

- une *région promotrice* (ou initiatrice) qui lie une ARN polymérase pour l'initiation de la *transcription* ;
- un *site d'initiation de la transcription* ;
- un *site d'initiation de la traduction* qui détermine le premier acide aminé de la protéine ;
- un *codon de terminaison de la traduction* ;
- une *région 3'* non traduite qui comporte une séquence (le site d'addition de poly A) qui aide à la stabilisation de l'ARNm, lui permettant ainsi de sortir du noyau et d'être traduit en protéine (Fig. 1.2). Par convention, les régions 5' et 3' d'un gène sont spécifiées en relation avec l'ARN transcrit du gène. Ainsi, l'ADN est transcrit en ARN de son extrémité 5' à son extrémité 3', et la région promotrice est en amont du site d'initiation de la transcription (Fig. 1.2).

La région promotrice, où se fixe l'ARN polymérase, contient habituellement une séquence TATA (thymine-adénine-thymine-adénine), d'où le nom d'*ensemble TATA* (ou *TATA box*) de ce site (Fig. 1.2). Cependant, afin de se fixer à ce site, la polymérase nécessite d'autres protéines appelées *facteurs de transcription* (Fig. 1.3). Les facteurs de transcription ont aussi un *domaine de liaison* à l'ADN ainsi qu'un *domaine transactivateur* qui active ou inhibe la transcription du gène auquel il est associé, par liaison avec le promoteur ou l'*enhancer*. En association avec d'autres protéines, les facteurs de transcription activent l'expression du gène en entraînant la déspiralisation de l'ADN du complexe nucléosomique, en libérant la polymérase de telle sorte qu'elle puisse transcrire l'ADN en question et en empêchant de nouveaux nucléosomes de se former.

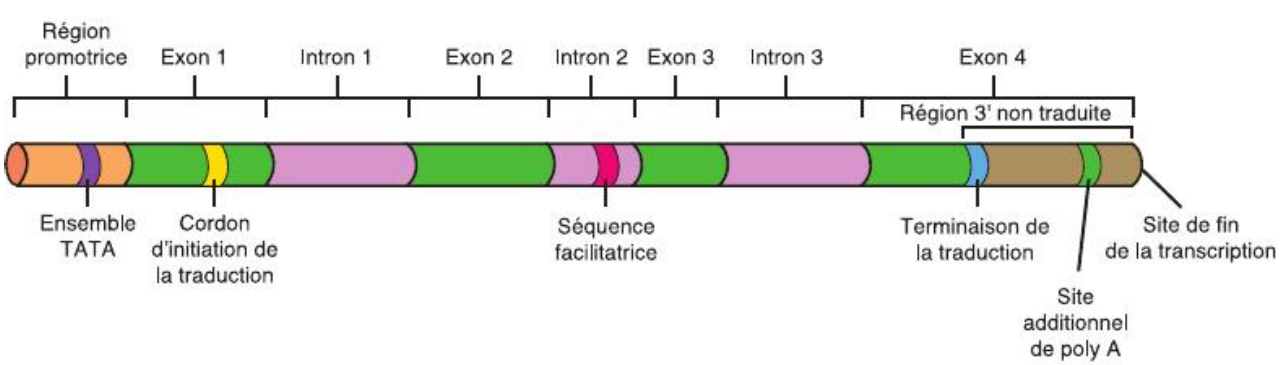


Figure 1.2 / Gène « typique » avec la région promotrice contenant l'ensemble *TATA box*, les exons avec les séquences d'ADN qui sont traduites en protéines, les introns, le site d'initiation de la transcription, le site d'initiation de la traduction qui désigne le code pour le premier acide aminé d'une protéine et, enfin, la région 3' non traduite qui inclut le site d'addition de poly A, lequel participe à la stabilisation de l'ARNm, lui permet de sortir du noyau et, ainsi, d'être traduit en protéine.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

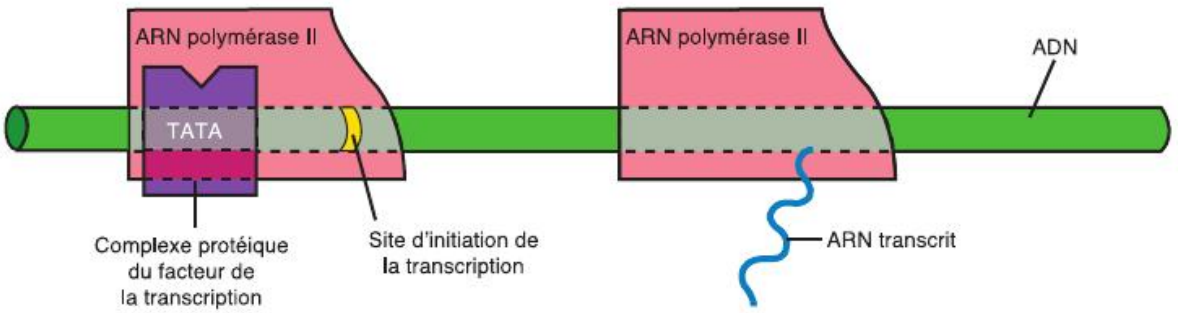


Figure 1.3 / Liaison de l'ARN polymérase II au site de l'ensemble *TATA box* de la région promotrice d'un gène. Cette liaison nécessite un complexe protéique et une protéine supplémentaire appelée *facteur de transcription*. Les facteurs de transcription ont leur propre domaine de liaison à l'ADN et ont pour rôle de réguler l'expression des gènes.

Les *enhancers* (*séquences amplificatrices*) sont des éléments régulateurs de l'ADN qui facilitent l'action des promoteurs en contrôlant leur efficacité et le rythme de transcription. Ils peuvent être présents n'importe où sur l'ADN et ne siègent pas nécessairement près d'un promoteur. Tout comme les promoteurs, ils peuvent s'associer à des facteurs de transcription (par l'intermédiaire du domaine transactivateur des facteurs de transcription) et ont pour rôle de réguler le moment de l'expression du gène et sa localisation dans des cellules spécifiques. Par exemple, des *enhancers* différents d'un gène donné peuvent agir pour réguler son expression dans des tissus distincts. Ainsi, le facteur de transcription *PAX6*, qui participe au développement du pancréas, de l'œil et du tube neural, contient trois *enhancers* différents, chacun d'eux régulant l'expression du gène dans le tissu approprié. Les *enhancers* agissent en modifiant la chromatine pour exposer le promoteur ou en facilitant la liaison de l'ARN polymérase. Quelquefois, les *enhancers* peuvent au contraire inhiber la transcription. Ils sont alors appelés *silencers* (*séquence inhibitrice*). Ce phénomène permet à un même facteur de transcription, par sa liaison avec différents *enhancers*, d'activer un gène donné tandis qu'il supprime l'expression d'un autre. Ainsi, les facteurs de transcription eux-mêmes ont un domaine spécifique de liaison pour une région donnée de l'ADN, associé à un domaine transactivateur qui les relie à un promoteur ou à un *enhancer* et active ou inhibe le gène régulé par ces facteurs.

● Répression de la transcription par méthylation de l'ADN

La méthylation des cytosines dans le promoteur d'un gène réprime la transcription de ce gène. L'expression de certains gènes est ainsi réprimée par ce mécanisme. Par exemple, chez la femme, un des deux chromosomes X présent dans une cellule est inactivé par ce mécanisme (*inactivation du chromosome X*). C'est le cas aussi de gènes dans des populations cellulaires variées, permettant ainsi qu'une cellule musculaire fasse des protéines musculaires (leurs promoteurs ADN restent non méthylés pour l'essentiel) mais pas des protéines de cellules sanguines (dont l'ADN sera très méthylé). De cette manière, chaque cellule peut maintenir ses caractéristiques de différenciation. La méthylation de l'ADN est aussi responsable des mécanismes d'*empreinte génomique*, par lequel à partir de deux allèles homologues hérités du père et de la mère, seul l'un des deux sera exprimé alors que l'autre sera réprimé. Dans l'espèce humaine, entre 40 à 60 gènes subissent ce type d'empreinte, et leurs caractéristiques de méthylation sont établies durant la spermatogenèse ou l'ovogenèse. La méthylation rend un gène silencieux en inhibant la fixation de facteurs de transcription ou en perturbant la fixation des histones, provoquant ainsi une stabilisation des nucléosomes de telle manière que l'ADN compacté ne puisse pas être transcrit.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

AUTRES MÉCANISMES DE RÉGULATION DE L'EXPRESSION GÉNIQUE

Le produit initialement transcrit d'un gène est appelé *ARN nucléaire* (ARNn) ou, parfois, *ARN prémessager*. L'ARNn est plus long que l'ARNm parce qu'il contient des transcrits d'introns qui sont « excisés » au fur et à mesure que l'ARNn quitte le noyau pour aller dans le cytoplasme. En fait, ce processus d'excision est un moyen pour les cellules de produire différentes protéines à partir d'un seul gène. Par exemple, en enlevant différents introns, les exons sont excisés de diverses manières, transformation appelée *processus d'épissage alternatif* (Fig. 1.4). Ce processus est mis en route par des *excisomes* (*spliceosomes* en anglais) qui sont des complexes de petits *ARN nucléaires* (*small nuclear RNA* ou *snRNA* en anglais) et de protéines qui reconnaissent les sites spécifiques d'épissage aux extrémités 5' ou 3' des ARNn. Les protéines dérivées du même gène sont appelées *isoformes d'épissage* (ou *variants d'épissage*, ou encore *variants d'épissage alternatif*). Ces protéines offrent la possibilité à différentes cellules d'utiliser le même gène pour élaborer différentes protéines spécifiques de tel type cellulaire. Par exemple, les isoformes du gène *WT1* ont différentes fonctions dans le développement soit des gonades soit du rein.

Même après la fabrication d'une protéine (sa traduction), il peut y avoir des *modifications post-traductionnelles* qui modifient sa fonction. Par exemple, certaines protéines doivent être clivées pour devenir actives ou encore doivent être phosphorylées. D'autres encore ont besoin de se combiner à d'autres protéines ou d'être libérées du site où elles sont séquestrées ou encore d'être positionnées dans des régions particulières de la cellule. Ainsi, il y a plusieurs niveaux de régulation pour synthétiser ou activer une protéine, de telle sorte que même s'il n'existe que 23 000 gènes, le nombre potentiel des protéines qui peuvent être synthétisées est probablement cinq fois plus important que le nombre de gènes.

INDUCTION ET ORGANOGENÈSE

Les organes sont formés par des interactions entre les cellules et les tissus. Généralement, un groupe cellulaire ou tissulaire modifie le devenir d'un autre groupe cellulaire ou tissulaire, cette transformation étant appelée *induction*. Dans une telle interaction, un type cellulaire ou tissulaire est l'*inducteur*, qui émet un signal, et un autre est le *répondeur* (ou receveur) du signal. La capacité de réponse à un signal est appelée *compétence*. La compétence nécessite l'activation du tissu répondeur par un *facteur de compétence*. De nombreuses

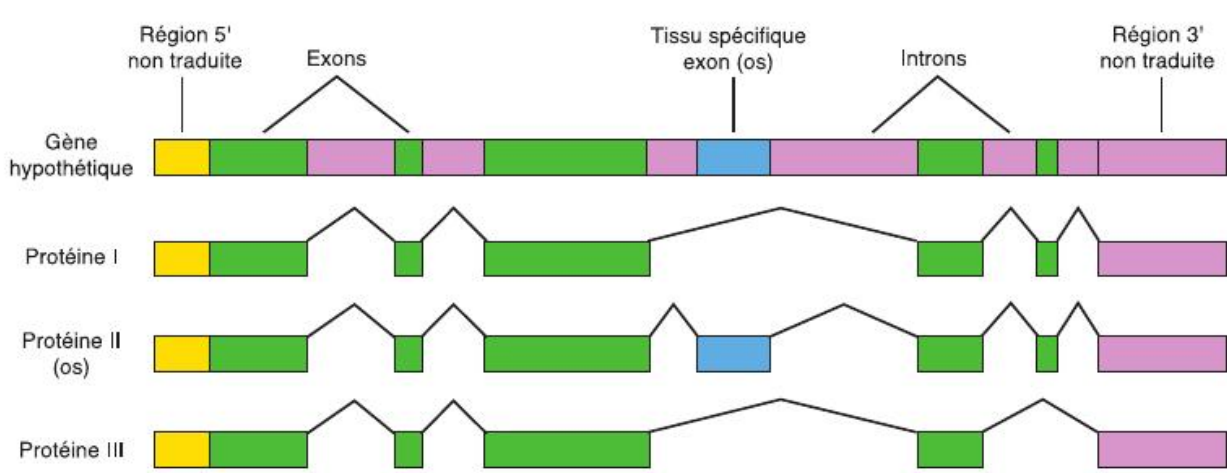


Figure 1.4 / Représentation d'un gène hypothétique illustrant le processus d'excision-épissage alternatif pour former différentes protéines à partir du même gène. Les splicéosomes reconnaissent les sites spécifiques sur le transcrit initial de l'ARN nucléaire (ARNn) formé à partir d'un gène. Situés sur ces sites, différents introns sont « excisés » afin de produire plusieurs protéines à partir du même gène. Les protéines dérivées du même gène sont appelées les *isoformes d'épissage*.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

interactions d'induction surviennent entre les cellules épithéliales et mésenchymateuses et sont appelées *interactions épithéliomésenchymateuses* (Fig. 1.5). Les cellules épithéliales forment des cordons cellulaires ou des feuillets tandis que les cellules mésenchymateuses sont d'apparence fibroblastique et dispersées dans la matrice extracellulaire (Fig. 1.5). Voici quelques exemples d'interactions épithéliomésenchymateuses : l'entoblaste intestinal et le mésenchyme environnant forment les organes dérivés de l'intestin primitif, y compris le foie et le pancréas ; le mésenchyme des membres avec l'ectoderme qui le recouvre (épithélium) entraîne la croissance du membre et sa différenciation ; l'épithélium de l'ébauche urétérale et le mésenchyme du blastème métanéphrogène entraînent ainsi la formation des néphrons dans le rein. Les interactions d'induction peuvent aussi survenir entre deux tissus épithéliaux, comme l'induction du cristallin par l'épithélium de la cupule optique. Bien que le premier signal transmis par l'inducteur au répondeur initie l'induction, un *échange croisé* (*cross-talk*) entre les deux tissus ou types cellulaires est indispensable pour que la différenciation se poursuive (Fig. 1.5, flèches).

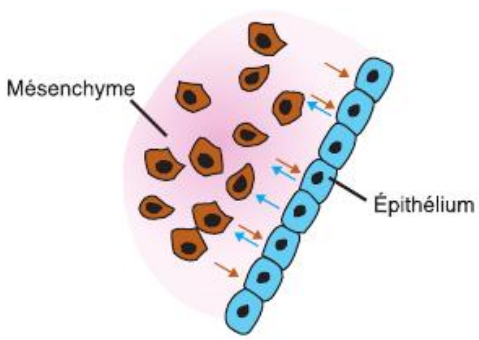


Figure 1.5 / Illustration d'une interaction épithéliomésenchymateuse. Après un signal initial émis par un tissu, un second tissu est induit pour se différencier en une structure particulière. Le premier tissu constitue l'inducteur et le second le répondeur. Une fois le processus d'induction initié, des signaux (flèches) sont transmis dans les deux directions afin de compléter le processus de différenciation.

SIGNALISATION CELLULAIRE

La signalisation de cellule à cellule est essentielle à l'induction, pour rendre le répondeur compétent et pour des dialogues croisés entre les cellules inductrices et répondeuses. Ces lignes de communication sont établies par des *interactions paracrines*, où les protéines synthétisées par une cellule diffusent à courte distance pour interagir avec d'autres cellules, ou *juxtacrines*, qui n'impliquent pas de protéines diffusibles. Les protéines diffusibles responsables de la signalisation *paracrine* sont appelées *facteurs paracrines* ou *facteurs de croissance et de différenciation* (GDF, *growth and differentiation factors*).

● Mécanismes de transduction du signal

Signalisation paracrine

Les facteurs paracrines agissent par les *voies de transduction du signal* qui, soit activent directement une voie, soit bloquent l'activité d'un inhibiteur d'une voie (inhibition d'inhibiteur), comme c'est le cas avec le signal Hedgehog. La voie de transduction du signal implique une *molécule signal* (le *ligand*) et un *récepteur* (Fig. 1.6). Le récepteur est une molécule transmembranaire et traverse la membrane cellulaire. Il a un *domaine extracellulaire* (une région de liaison du ligand), un *domaine transmembranaire* et un *domaine cytoplasmique*. Quand un ligand se fixe à son récepteur, il induit un changement de la conformation du récepteur qui active son domaine cytoplasmique. Habituellement, le résultat de cette activation est de conférer une activité enzymatique au récepteur ; le plus souvent, il s'agit d'une activité de type *kinase* qui peut *phosphoryler* d'autres protéines en utilisant l'ATP comme substrat. À son tour, la phosphorylation active ces protéines pour phosphoryler d'autres protéines et, ainsi, une cascade d'interactions protéiques est établie, cascade qui finalement active un *facteur de transcription*. Ce dernier active ou inhibe ensuite l'expression de gènes. Les voies de transduction du signal sont nombreuses et complexes et, dans quelques cas, elles sont caractérisées par une protéine qui en inhibe une autre, qui, à son tour, active une autre protéine. Cette voie est en particulier celle du signal Hedgehog.

Signalisation juxtacrine

La *signalisation juxtacrine* est également médiée par des voies de transduction, mais elle n'implique

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

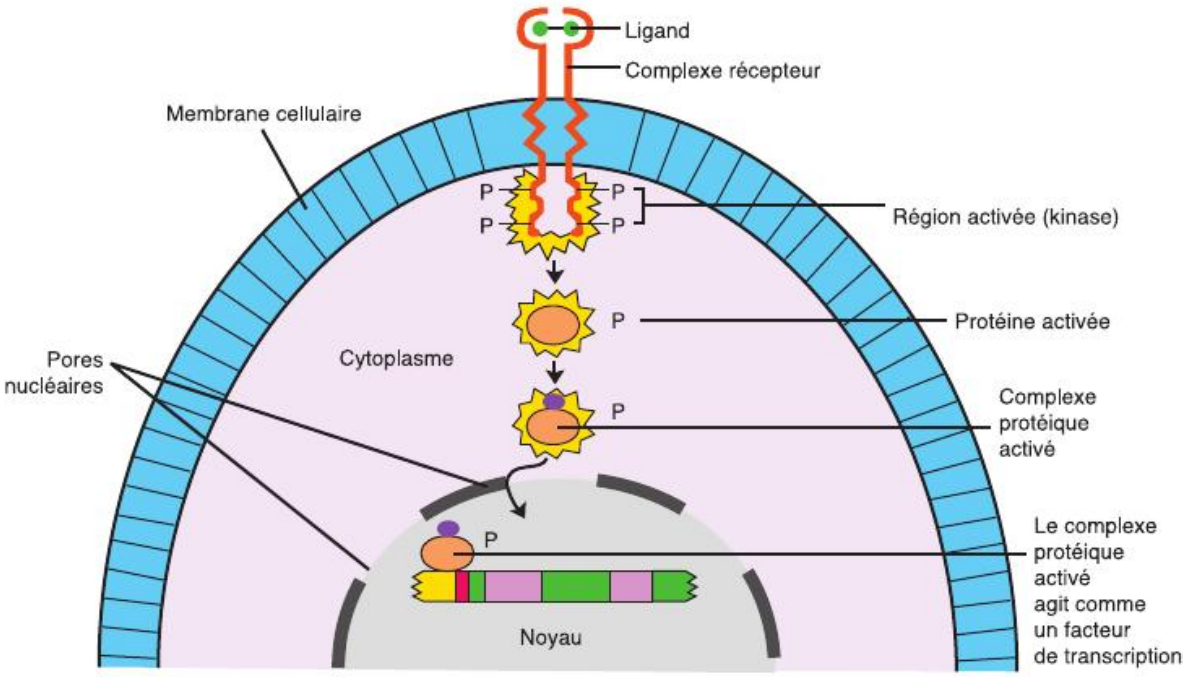


Figure 1.6 / Voie typique du signal de transduction impliquant un ligand et son récepteur. L'activation du récepteur est provoquée par la liaison au ligand. Typiquement, l'activation est enzymatique, impliquant une tyrosine kinase, bien que d'autres enzymes puissent être utilisées. À la fin, l'activité de la kinase provoque une cascade de phosphorylation de plusieurs protéines, ce qui active un facteur de transcription pour réguler l'expression du gène cible.

pas de facteurs diffusibles. À la place, il peut y avoir trois voies de signalisation :

- une protéine située à la surface d'une cellule interagit avec un récepteur sur une cellule voisine d'une façon analogue à celle d'un signal paracrine (Fig. 1.6). La *voie Notch* est un exemple de ce type de signal (voir « Principales voies de signalisation au cours du développement » p. 10) ;
- des ligands de la matrice extracellulaire sécrétés par une cellule interagissent avec leurs récepteurs situés sur les cellules voisines. La matrice extracellulaire est le milieu dans lequel résident les cellules. Ce milieu consiste en de grandes molécules sécrétées, comme le *collagène*, des *protéoglycanes* (*sulfates de chondroïtine*, *acide hyaluronique*, etc.) et des *glycoprotéines* telles la *fibronectine et la laminine*. Ces molécules fournissent un substrat au niveau duquel les cellules peuvent s'ancrer ou au contraire migrer. Par exemple, la laminine et le collagène de type IV sont des composants de la *lame basale* qui permettent l'attache des cellules épithéliales alors que les molécules de fibronectine forment un réseau permettant la migration cellulaire. Les récepteurs qui lient les molécules extracellulaires aux cellules, telles la fibronectine et la laminine, sont appelés *intégrines*. Ces récepteurs « intègrent » les molécules de la matrice extracellulaire à la machinerie du cytosquelette, c'est-à-dire aux microfilaments d'actine, rendant ainsi possible la migration le long du réseau matriciel grâce aux protéines contractiles telles que l'*actine*. Les intégrines peuvent également induire des phénomènes d'expression génique et réguler la différenciation, comme dans le cas des chondrocytes qui doivent se lier à la matrice extracellulaire pour former le cartilage ;
- une transmission directe de signaux de cellule à cellule par les *jonctions de type gap*. Ces jonctions se présentent sous forme de canaux entre les cellules au travers desquels de petites molécules et des ions peuvent passer. Une telle communication est importante avec des cellules étroitement jointives telles que celles des épithéliums intestinaux ou du tube neural, car elle leur permet de fonctionner de manière synergique. Les jonctions elles-mêmes sont faites de *protéines de connexine* qui forment un canal commun aux cellules adjacentes.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Il est important de noter qu'il y a une importante redondance dans les mécanismes de transduction d'un signal. Ainsi, les molécules paracrines font souvent partie d'une famille de protéines de manière telle que d'autres gènes de la famille peuvent compenser l'absence de l'une ou l'autre des molécules. Ainsi, la perte de fonction d'une protéine de signalisation par mutation n'entraîne pas forcément un développement anormal ou la mort. De plus, il y a aussi des échanges d'informations croisés (*crosstalks*) entre les différentes voies, de telle sorte qu'elles sont intimement interconnectées. Ces connexions fournissent de nombreuses autres possibilités permettant de réguler la signalisation.

● Facteurs paracrines de signalisation

Il y a un grand nombre de *facteurs de croissance paracrines* (GDF, *growth and differentiation factors*) agissant comme ligands. La plupart sont regroupés en quatre familles, et les membres d'une même famille agissent à plusieurs reprises pour réguler le développement et la différenciation des organes. De plus, les mêmes facteurs régulent le développement des organes dans l'ensemble du règne animal, de la drosophile à l'homme. Les quatre groupes de GDF comprennent les *facteurs de croissance fibroblastique* (FGF, *fibroblast growth factor*), les *WNT*, *Hedgehog* et la famille du *facteur β de croissance et de différenciation* (TGF-β, *transforming growth factor*). Chaque famille de GDF interagit avec sa propre famille de récepteurs et ces récepteurs sont aussi importants que les molécules GDF elles-mêmes pour l'expression du signal.

Fibroblast growth factors (FGF)

Ils ont été initialement appelés ainsi car ils stimulent la croissance des fibroblastes en culture. Environ deux douzaines de gènes de facteurs de croissance fibroblastique ont été identifiées et ils peuvent produire des centaines de protéines isoformes par les phénomènes d'excision-épissage ou par les codons d'initiation. Les FGF produits par ces gènes activent une série de *récepteurs de type tyrosine kinase* appelés *récepteurs des facteurs de croissance fibroblastique* (FGFR, *fibroblast growth factor receptors*). À leur tour, ces récepteurs activent de nombreuses voies de signalisation. Les FGF sont particulièrement importants pour l'angiogenèse, la croissance axonale et la différenciation du mésoderme. Quoiqu'il y ait une redondance dans ces familles, de sorte que des FGF peuvent quelquefois se substituer les uns aux autres, des FGF donnés peuvent être responsables de mécanismes de développements spécifiques. Par exemple, le FGF8 est important pour le développement des membres ainsi que de certaines parties du cerveau.

Protéines de type Hedgehog

Le gène *Hedgehog* a été nommé ainsi car il code pour un ensemble de poils sur les pattes de la drosophile, qui évoque la forme d'un hérisson. Chez les mammifères, il y a trois gènes Hedgehog : *Desert*, *Indian* et *Sonic hedgehog*. *Sonic hedgehog* (SHH) est impliqué dans de nombreux événements concernant le développement (voir « Principales voies de signalisation au cours du développement » p. 10).

Protéines WNT

Il y a au moins 15 gènes de type *WNT* différents qui appartiennent à la famille du gène *wingless* de la drosophile, impliqué dans la polarité segmentaire. Leurs récepteurs sont des protéines de la famille *« Frizzled »*. Les protéines *WNT* sont impliquées dans la régulation du développement des membres, du cerveau moyen ainsi que dans les différenciations somitique et urogénitale, parmi d'autres effets.

Superfamille des TGF-β

La superfamille des TGF-β (facteurs β de croissance et de différenciation) comporte plus de 30 membres et comprend, outre les facteurs β de croissance et de différenciation, les *protéines morphogénétiques de l'os* (BPM, *bone morphogenetic proteins*), la *famille de l'activine* et le *facteur antimüllérien* (MIF, *müllerian inhibiting factor*, encore *appelé hormone antimüllérienne*), entre autres. Le premier membre de la famille, TGF-β1 a été isolé de cellules virales transformées. Les membres de la superfamille TGF-β sont importants pour la formation de la matrice extracellulaire et l'arborisation épithéliale qui survient dans le développement des poumons, des reins et des glandes salivaires. La famille BPM induit la formation de tissu osseux et

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

est impliquée, parmi d'autres fonctions, dans la régulation de la division cellulaire, la mort cellulaire (apoptose) ainsi que la migration cellulaire.

Autres molécules paracrines de signalisation

Les neurotransmetteurs constituent un autre groupe important de facteurs de signalisation durant le développement, c'est le cas de la sérotonine, de l'*acide gamma-amino-butyrique* (GABA), de l'*adrénaline* et de la *noradrénaline* qui agissent comme des ligands se fixant sur des récepteurs, comme le font les protéines. Ces molécules ne sont pas seulement des neurotransmetteurs, elles fournissent aussi des signaux importants pour le développement embryonnaire. Par exemple, la sérotonine (5-HT) agit comme ligand pour de nombreux récepteurs, la plupart couplés aux protéines G. Par l'intermédiaire de ces récepteurs, la 5-HT régule une variété de fonctions cellulaires, dont la prolifération et la migration. Elle est importante pour contribuer à la latéralité, à la gastrulation, au développement du cœur et à d'autres phénomènes durant les premiers stades de différenciation. La noradrénaline agit aussi par des récepteurs et joue un rôle dans l'*apoptose* des espaces interdigitaux et d'autres populations cellulaires.

PRINCIPALES VOIES DE SIGNALISATION AU COURS DU DÉVELOPPEMENT

● *Sonic hedgehog* : un gène maître, chef d'orchestre pour l'embryogenèse

Avant le développement de la biologie moléculaire, les embryologistes étaient convaincus de l'existence d'un signal majeur dirigeant l'ensemble du développement embryonnaire. Ce signal devait agir comme un *morphogène*, une molécule secrétée qui serait responsable de l'établissement de gradients de concentration et qui codifierait pour les cellules les modalités de leur différenciation en tissus et en organes. Bien que nous sachions maintenant qu'il y a une multitude de molécules signal qui se coordonnent pour réguler le développement, la protéine *SHH* joue un rôle cardinal éminent dans une très grande variété de ces mécanismes. Cette protéine est impliquée dans le développement de la vascularisation, l'orientation droite-gauche, la formation de la ligne médiane, du cervelet, la différenciation des neurones, des membres, des muscles lisses, du cœur, du tube digestif, du pharynx, des poumons, du pancréas, du rein, de la vessie, des cheveux, des dents, du thymus, de l'oreille interne, de l'œil, des bourgeons du goût. Les mécanismes de signalisation de SHH sont résumés dans la figure 1.7. La protéine se fixe sur son récepteur *Patched* (Ptc), une protéine qui normalement inhibe une autre protéine réceptrice *Smoothened* (Smo). Lorsque SHH se lie à Ptc, l'activité de Ptc disparaît et l'inhibition de Smo est levée. Smo est donc activée pour, *in fine*, stimuler l'expression de gènes de la famille *GLI* (1 à 3), des facteurs de transcription qui contrôlent donc l'expression de leurs gènes cibles. La spécificité d'expression de SHH dans les différentes populations cellulaires est régulée par la présence de nombreux *enhancers* qui agissent indépendamment pour contrôler la transcription de SHH dans les différents tissus et cellules.

SHH a quelques particularités qui lui sont spécifiques, comme le fait, que cette protéine, une fois traduite, est clivée et que s'y fixe une molécule de *cholestérol* au niveau de l'extrémité C-terminale du fragment N-terminal issu du clivage. C'est cet ajout de cholestérol qui permet la liaison de SHH à la membrane plasmique. Ensuite, un radical palmitoyl est ajouté en N-terminal à ce même fragment, ce qui rend SHH pleinement fonctionnel. Son clivage de la membrane plasmique est dû à la protéine transmembranaire *Dispatched* et dans ces conditions, SHH peut établir les gradients de concentration caractéristiques de son action morphogène.

● Polarité planaire cellulaire : mouvements de convergence-extension

La *polarité planaire cellulaire* (PCP) régule le processus de *convergence-extension* par lequel une ébauche tissulaire s'allonge et devient plus étroite (Fig. 1.8A). Par exemple durant la neurulation, la plaque neurale devient plus étroite et

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

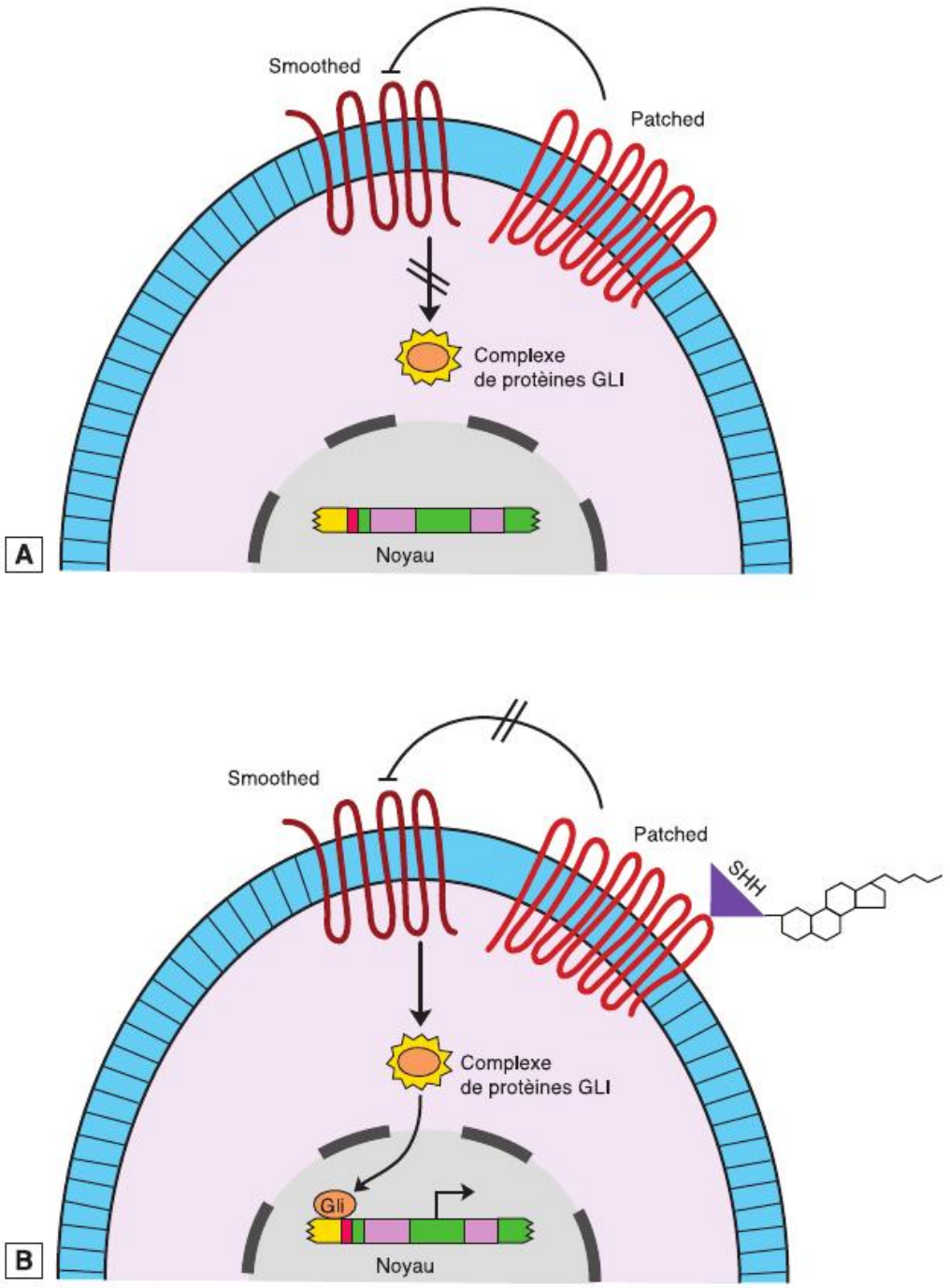


Figure 1.7 / Schémas illustrant la voie de signalisation SHH. **A.** Schéma d'une cellule montrant l'inhibition de Smoothened par Patched, qui bloque l'activation des protéines GLI qui normalement assurent la transduction du signal SHH. **B.** Schéma montrant la liaison de SHH à son récepteur Patched, qui lève l'inhibition de Patched sur Smoothened. L'activation de Smoothened stimule l'expression des facteurs de transcription de la famille GLI qui se lient à l'ADN pour contrôler l'expression des gènes effecteurs de la voie SHH.

s'allonge pour former la gouttière neurale à partir de ses berges. De même, durant la gastrulation, les cellules migrent en position médiale et en conséquence, l'embryon s'allonge sur sa ligne médiane. D'autres exemples de convergence-extension concernent l'extension des voies d'éjection cardiaque et les mouvements de plicature des régions latérales du corps permettant la constitution de la paroi sur la ligne médiane de l'abdomen. Ces mécanismes de convergence-extension nécessitent des changements dans la forme des cellules, dans leurs mouvements et leur positionnement par rapport à des cellules voisines dans un même tissu (intercalation) (Fig. 1.8A).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

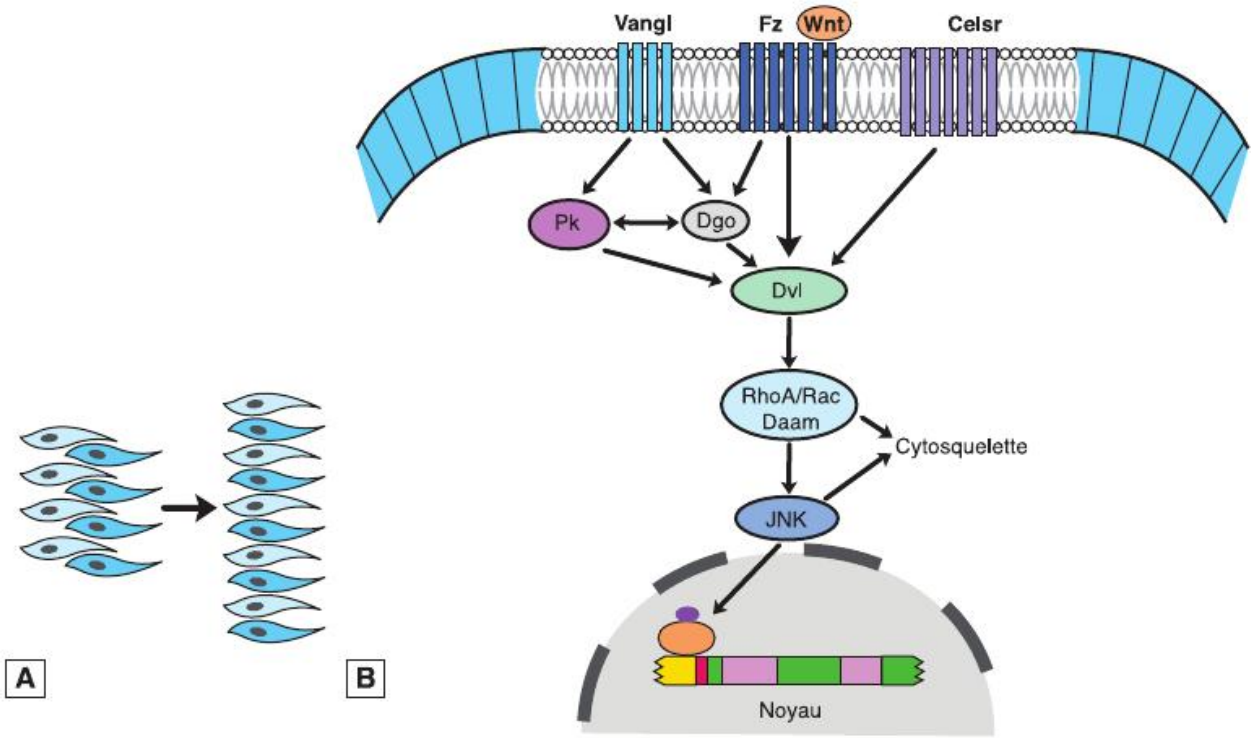


Figure 1.8 / A. Dessin montrant le processus de convergence-extension au cours duquel les cellules s'intercalent avec leurs voisines pour faire croître ce tissu selon un axe longitudinal (tel que l'on peut l'observer au cours de la croissance du tube neural, à la neurulation). La convergence-extension dépend de la polarité planaire cellulaire (réorganisation des cellules et des feuillets dans le plan d'un tissu) régulée par la voie *WNT* non canonique. **B.** *WNT* se lie à son récepteur Frizzled, qui, avec deux autres protéines transmembranaires, *Ceslr* et *Vangl*, active *Dishevelled* (DVL). DVL agit ensuite à travers les kinases *Rho* et *Rac* pour activer la c-Jun N-terminal kinase (JNK). JNK contrôle à son tour des changements du cytosquelette et d'autres effecteurs cibles dont des facteurs de transcription.

La polarité planaire cellulaire fait référence à la réorganisation des cellules et des feuillets dans le plan d'un tissu, telle que celle survenant au cours des processus de convergence-extension. La principale voie de signalisation est la voie *WNT* non canonique, qui fait intervenir *Frizzled* (Fz), le récepteur de *WNT*, avec deux autres protéines appelées *Celsr* et *Vangl* (Fig. 1.8B). Ces deux protéines transmembranaires ciblent essentiellement l'activation de *Dishevelled* (DVL), soit directement, soit par l'intermédiaire d'effecteurs en aval, tels Prickle (Pk) et Diego (Dgo). En retour *via* les kinases Rho et Rac, DVL régule la signalisation pour stimuler l'expression de la C-jun N-terminal kinase (JNK) qui contrôle des changements du cytosquelette et d'autres effecteurs, dont des facteurs de transcription. Il a été montré que des mutations dans nombre de ces gènes, dont *FZ*, *CELSR*, *VANGL* et *DVL* provoquent des *anomalies de fermeture du tube neural* chez la souris. Des mutations dans les gènes de type VANGL ont été associées chez l'homme à de telles anomalies.

● Voie Notch

Les récepteurs transmembranaires *Notch* ont pour ligands les molécules de la famille *DSL* (*Delta/Serrate/LAG-2*) qui nécessitent des contacts de cellule à cellule (contacts juxtacrines) pour leur signalisation. Chez les mammifères, il y a quatre membres de la famille Notch et cinq ligands transmembranaires (Jagged 1 et 2 et Delta 1 à 3). La fixation de l'un de ces ligands à un récepteur de type Notch provoque un changement conformationnel de Notch tel qu'une partie de Notch située sur la face cytoplasmique de la membrane est clivée. Cette voie est très directe sans second messager impliqué. La partie clivée de Notch pénètre directement dans le noyau et se fixe sur une protéine de liaison de l'ADN qui normalement réprime la transcription de gènes cibles de Notch. La fixation de Notch lève l'effet inhibiteur du répresseur et permet ainsi l'activation des gènes cibles (Fig. 1.9).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

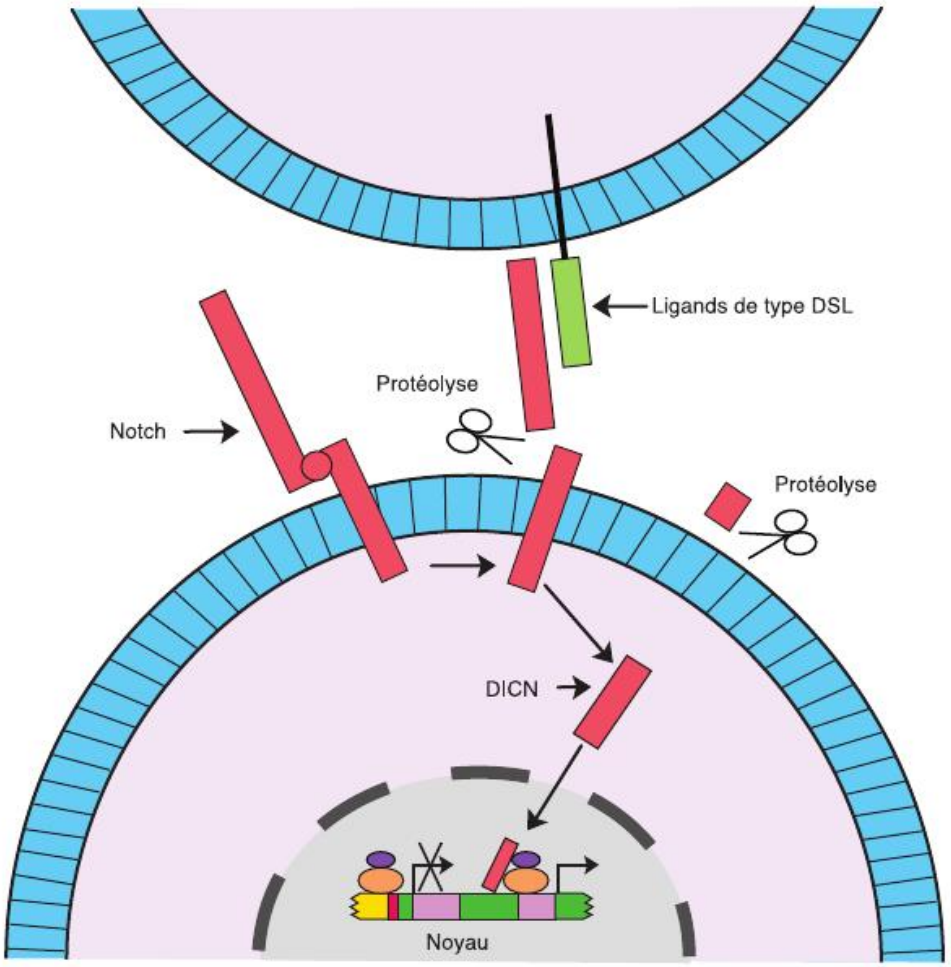


Figure 1.9 / Dessin illustrant la signalisation de type *Notch*. Les récepteurs de type Notch situés sur une cellule fixent un ligand de la famille *DSL* (Jagged ou Serrate) situé sur une cellule voisine (signalisation juxtacrine), et cette interaction ligand-récepteur active un enzyme protéolytique qui clive Notch pour produire le fragment transmembranaire activé (NEXT pour *Notch extracellular truncation*). NEXT est alors clivé par une secrétase intracellulaire, ce qui provoque la libération d'un fragment intracellulaire (DICN) qui représente la portion active pour la signalisation de Notch. DICN est alors transloqué directement dans le noyau où il se lie à des répresseurs de transcription et lève leur activité inhibitrice sur des gènes cibles de la voie Notch.

La signalisation *Notch* est impliquée dans la prolifération cellulaire, l'apoptose, et les transitions épithélium/mésenchyme. Notch est particulièrement important dans la différenciation neuronale, l'angiogenèse, la métamérisation, le développement des cellules β du pancréas, la différenciation des lymphocytes B et T, le développement des cellules ciliées de l'oreille interne et le cloisonnement du cœur. Des mutations de *JAG1* ou *Notch2* provoquent le *syndrome d'Alagille* caractérisé par des troubles du cloisonnement cardiaque et des anomalies congénitales touchant le squelette, les yeux, le rein, et le foie. Des mutations de *JAG1* ont été aussi associées à des cas de tétralogie de Fallot (qui comporte des troubles du cloisonnement du cœur).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

RÉSUMÉ

Au cours du siècle dernier, l'embryologie a progressé pour passer d'une science d'observation morphologique à une science intégrant des techniques sophistiquées et les progrès de la biologie moléculaire. Ensemble, les observations et ces techniques modernes fournissent une compréhension claire des origines du développement normal et anormal. Elles suggèrent également des voies nouvelles pour prévenir et traiter les malformations congénitales. À cet égard, la connaissance de la fonction des gènes a créé une toute nouvelle approche du sujet.

Il y a environ 23 000 gènes dans le *génome* humain, mais ils codent pour approximativement 100 000 protéines. Ils sont contenus dans la *chromatine*, un complexe d'ADN et de protéines dont l'unité structurelle de base est le *nucléosome*. La chromatine étroitement enroulée et compactée sous forme de perles (les nucléosomes) sur un filament est appelée *hétérochromatine*. Pour que la transcription puisse se faire, l'ADN doit être déspiralisé et devient alors l'*euchromatine*. Les gènes résident à l'intérieur des brins d'ADN et contiennent des régions appelées *exons* qui peuvent être traduites en protéines, et des régions non traduites, appelées *introns*. Un gène typique contient aussi une région promotrice qui se lie à l'*ARN polymérase* pour initier la transcription, un *site d'initiation de la transcription* qui déterminera le premier acide aminé de la *protéine, un codon de terminaison* de la traduction et, enfin, une région 3' non traduite qui inclut une séquence (le site d'addition de polyA) qui contribue à la stabilisation de l'ARNm. L'ARN polymérase se lie à la région promotrice qui habituellement contient la *séquence TATA* (la *TATA box*). Les liaisons nécessitent d'autres protéines appelées *facteurs de transcription*. La méthylation des cytosines dans la région promotrice de certains gènes bloque leur activité en inhibant la transcription. Ce phénomène est responsable de l'*inactivation* différentielle de l'un des chromosomes X dans les cellules XX et aussi de l'*empreinte* génomique au cours de laquelle soit un gène paternel soit un gène maternel est réprimé.

Différentes protéines peuvent être produites à partir d'un même gène par le procédé d'excision-épissage alternatif qui enlève différents transcrits d'introns grâce aux *excisomes*. Les protéines élaborées par ce processus sont appelées *isoformes d'épissage* ou *variants d'épissage*. De plus, les protéines peuvent être transformées par des *modifications post-traductionnelles* telles qu'une phosphorylation ou un clivage.

L'*induction* est un processus où un groupe de cellules ou de tissus (*l'inducteur*) entraîne un autre groupe (*le répondeur*) à se différencier. La capacité à répondre est appelée la *compétence* et doit être conférée par un *facteur de compétence*. Beaucoup de phénomènes d'induction impliquent des *interactions épithéliomésenchymateuses*.

Les voies de transduction comprennent une molécule signal (le *ligand*) et un *récepteur*. Celui-ci est généralement transmembranaire et est activé par liaison avec son ligand spécifique. L'activation implique habituellement la capacité à phosphoryler d'autres protéines, agissant ainsi généralement comme une *kinase*. Cette activation établit une cascade d'activités enzymatiques parmi des protéines, effectrices, activant à terme un facteur de transcription, lequel va initier l'expression du gène.

Le signal de cellule à cellule peut être *paracrine*, impliquant des facteurs diffusibles ou *juxtacrine*, impliquant un grand nombre de facteurs non diffusibles. Les protéines responsables du signal paracrine sont appelées *facteurs paracrines* ou *facteurs de croissance et de différenciation* (GDF). Il y a quatre principales familles de GDF : les *facteurs de croissance fibroblastique* (FGF), *WNT, Hedgehog* et les *facteurs de croissance et de transformation* (TGF-β). En plus des protéines, des neurotransmetteurs, telles la sérotonine et la noradrénaline, agissent sous forme paracrine servant de ligands et se fixant à des récepteurs pour produire des réponses cellulaires spécifiques. La signalisation juxtacrine peut inclure des composants de la matrice extracellulaire, des ligands liés à la surface d'une cellule et des communications directes de cellule à cellule.

Il y a de nombreuses voies de signalisation importantes pour le développement, mais les deux voies principales impliquent la protéine *SHH* et la *voie WNT non canonique* (mieux connue sous le nom de polarité planaire cellulaire qui régule les mécanismes de convergence/extension). *SHH* est un *gène majeur* du développement tenant sous sa dépendance

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

l'activité de très nombreux autres gènes. Quand la protéine SHH se fixe sur son récepteur *Patched*, elle lève l'inhibition que Patched exerce sur *Smoothened*. Une fois activée, Smoothened stimule l'expression des gènes de la famille *GLI* (facteurs de transcription) qui contrôlent l'expression de gènes cibles de SHH. SHH est un facteur diffusible portant une molécule de cholestérol associée, et il a un rôle de *morphogène* en établissant des gradients de concentration qui régulent les réponses cellulaires. La signalisation SHH est impliquée dans de nombreux processus de développement, tels l'établissement de la ligne médiane, l'asymétrie droite-gauche et l'organogenèse de nombreux territoires.

La *polarité planaire cellulaire* régule les mouvements des cellules et des feuillets dans le plan d'un tissu, de manière telle que les cellules se positionnent les unes par rapport aux autres pour permettre l'élongation du tissu, un phénomène appelé *convergence-extension*. Ces types de mouvements cellulaires sont responsables de l'allongement de l'embryon et du tube neural durant la gastrulation et la neurulation. Plusieurs gènes régulent ces processus, dont *WNT* et son récepteur *Frizzled*, *Celsr* et *Vangl* qui codent pour des protéines transmembranaires, ainsi que *Dishevelled* qui code pour une protéine qui agit à travers les kinases Rho et Rac pour modifier le cytosquelette et l'expression de gènes intervenant dans les mouvements cellulaires. Des mutations de ces gènes sont source d'anomalies du tube neural chez la souris et celles impliquant Vangl ont été associées à ces pathologies chez l'homme.

QUESTIONS PRATIQUES

1 • Que signifie « la compétence à répondre » dans le cadre d'un processus d'induction ? Quels sont les tissus les plus souvent impliqués dans l'induction ? Donner deux exemples.

2 • Dans des conditions normales, les FGF et leurs récepteurs (RFGF) sont responsables de la croissance du crâne et du développement des sutures crâniennes. Comment ces voies de signalisation pourraient-elles être interrompues ? Ces voies impliquent-elles un signal paracrine ou juxtacrine ? Pensez-vous qu'il soit possible de compenser la perte d'expression d'un FGF donné ? Si oui de quelle manière ?

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 2

Gamétogenèse (transformation des gonocytes en gamètes)

CELLULES GERMINALES PRIMORDIALES (GONOCYTES PRIMORDIAUX)

Le développement commence avec la fécondation, processus au cours duquel le *spermatozoïde*, gamète mâle, et l'*ovule* (ou ovocyte), gamète femelle, fusionnent pour donner naissance au nouvel organisme, le *zygote*. Les gamètes proviennent des *gonocytes primordiaux*, ou *cellules germinales primordiales*, qui naissent dans l'épiblaste à la 2e semaine, puis migrent à travers la ligne primitive durant la gastrulation pour se positionner dans la paroi du lécithocèle (Fig. 2.1). Durant la 4e semaine du développement, ces cellules commencent à migrer en direction des ébauches des gonades. Elles y parviennent à la fin de la 5e semaine. Au cours de leur migration et une fois parvenues dans la gonade, elles se multiplient par mitoses. En vue de la fécondation, les cellules de la lignée germinale subissent un certain nombre de transformations, constituant la *gamétogenèse* : ceci inclut la méiose qui réduit le nombre de chromosomes ainsi que des phénomènes de *cytodifférenciation* pour compléter leur maturation.

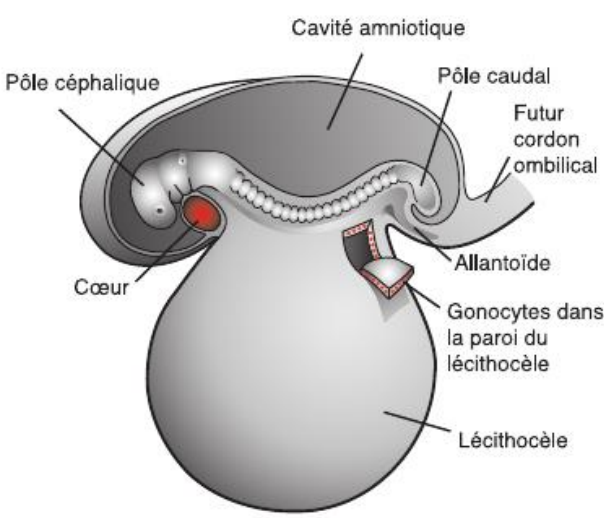


Figure 2.1 / Embryon à la fin de la 3e semaine, montrant la situation des gonocytes primordiaux dans la paroi du lécithocèle près de l'insertion du futur cordon ombilical. De là, ces cellules migrent vers les ébauches des gonades.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Applications cliniques

Tératomes et gonocytes primordiaux

Les *tératomes* sont des tumeurs d'origine controversée qui contiennent souvent des formations tissulaires variées (os, poils, muscle, épithélium digestif, etc.). On pense que ces tumeurs proviennent de cellules souches pluripotentes qui peuvent se différencier en tout type cellulaire issu des trois feuillets. Certaines observations semblent indiquer que des gonocytes primordiaux, s'écartant de leur chemin de migration normal, pourraient être responsables de certaines de ces tumeurs (Fig. 2.2). Une autre source pourrait être l'épiblaste lui-même qui donne naissance aux trois feuillets embryonnaires durant la gastrulation (voir p. 69 et Fig. 5.9, p. 78).

Figure 2.2 / Tératome oropharyngé. Ces tumeurs peuvent provenir des gonocytes primordiaux ou des cellules épiblastiques (voir chapitre 5) qui sont l'une et l'autre pluripotentes. Les tissus dans la tumeur peuvent comporter des dérivés des trois feuillets (tube digestif, os, peau, dent...).

THÉORIE CHROMOSOMIQUE DE L'HÉRÉDITÉ

Les caractéristiques d'un nouvel individu sont déterminées par des *gènes* spécifiques portés par les *chromosomes* hérités de son père et de sa mère. Dans l'espèce humaine, 23 000 gènes environ sont répartis sur 46 chromosomes. Les gènes portés par un même chromosome ont tendance à être transmis ensemble : ce sont des *gènes « liés »*. Dans les cellules somatiques, les chromosomes apparaissent sous forme de 23 paires ; une cellule comporte donc 46 chromosomes est dite *diploïde*. Il existe 22 paires de chromosomes *homologues*, les *autosomes*, et une paire de *chromosomes sexuels*, les *gonosomes*. Si la cellule comporte 2 chromosomes X, l'individu est génétiquement féminin. Si elle comporte 1 chromosome X et 1 chromosome Y, l'individu est génétiquement masculin. Un chromosome de chaque paire dérive du *gamète* maternel ou *ovocyte*, et l'autre du gamète paternel ou *spermatozoïde*. Chaque gamète contient ainsi un nombre *haploïde* de chromosomes, 23 dans l'espèce humaine, et la fusion des gamètes lors de la *fécondation* rétablit le nombre diploïde de 46 chromosomes.

Mitose

La *mitose* est le processus au cours duquel une cellule se divise, donnant naissance à deux cellules filles génétiquement identiques à la cellule mère (Fig. 2.3). Chaque cellule fille reçoit l'équipement complet de 46 chromosomes. Avant d'entrer en mitose, chaque chromosome réplique son *ADN*. Au cours de cette réplication, les chromosomes sont très longs et sont répartis de façon diffuse dans le noyau ; ils ne sont pas reconnaissables individuellement au microscope optique. Au début de la mitose, ils s'enroulent, se contractent et se condensent. C'est le début de la *prophase*. Chaque chromosome est alors constitué de deux éléments parallèles, les *chromatides*, qui sont unis au niveau d'un court segment rétréci, le *centromère*. Pendant toute la prophase, les chromosomes continuent à se condenser, se raccourcir et s'épaissir (Fig. 2.3A), mais ce n'est qu'à la prométaphase que les chromatides deviennent reconnaissables (Fig. 2.3B). Au cours de la métaphase, les chromosomes s'alignent pour former la plaque équatoriale, et leur aspect dupliqué est aisément reconnaissable (Fig. 2.3C). Ils sont attachés par des *microtubules*, qui vont du centromère au centriole, constituant le *fuseau mitotique*. Puis, le centromère de chaque

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

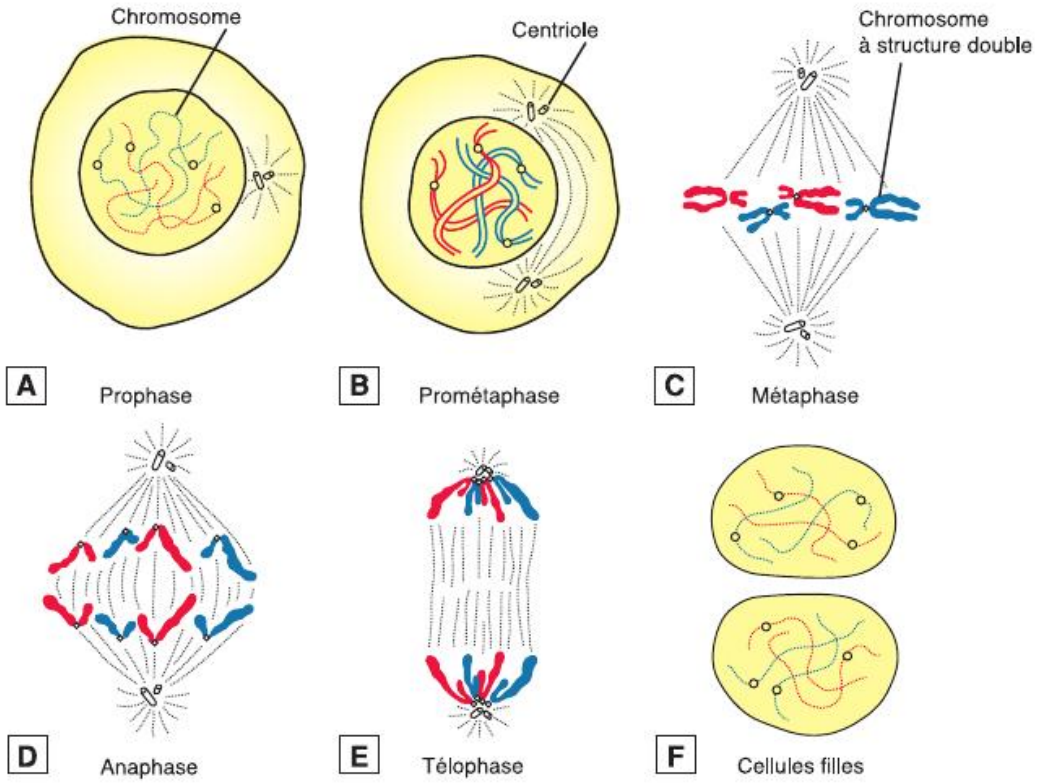


Figure 2.3 / Les différents stades de la mitose. Au cours de la prophase les chromosomes ont l'aspect de minces filaments. Les chromatides dupliquées deviennent bien visibles au cours de la métaphase. Les membres d'une même paire de chromosomes ne sont réunis à aucun moment de la division. Les chromosomes paternels sont représentés en bleu, les maternels en rouge.

chromosome se divise, marquant le début de l'anaphase, suivi de la migration des chromatides aux pôles opposés du fuseau. Enfin, au cours de la télophase, les chromosomes se déspiralisent et s'allongent, la membrane nucléaire se reforme et le cytoplasme se divise (Fig. 2.3D-F). Chaque cellule fille reçoit ainsi la moitié du matériel chromosomique précédemment dupliqué et conserve un nombre de chromosome égal à celui de la cellule mère.

● Méiose

La *méiose* est un mode de division cellulaire propre aux *gonocytes* pour la production des gamètes mâle et femelle. Deux divisions successives, la *méiose I* et la *méiose II*, sont nécessaires pour passer d'une cellule diploïde à 46 chromosomes à une cellule *haploïde* (23 chromosomes) (Fig. 2.4). Comme dans une mitose, les cellules germinales mâle et femelle (*spermatocyte et ovocyte de premier ordre*) répliquent leur ADN au début de la première division méiotique de sorte que chacun des 46 chromosomes est dupliqué en chromatides sœurs. Au cours de cette première méiose, contrairement à ce qui se passe pour la mitose, les *chromosomes homologues* s'apparient et forment des contacts sous forme de ce que l'on appelle *synapsis ou appariements, au niveau des complexes synaptonémaux*. Cette combinaison se fait exactement point par point, sauf pour la paire X-Y. Puis les paires homologues se séparent dans chacune des deux cellules filles réduisant le nombre de chromosomes de diploïde à haploïde. Peu après, survient la deuxième division méiotique, au cours de laquelle les chromatides sœurs d'un même chromosome se séparent sans qu'il n'y ait cette fois-ci duplication d'ADN. Chaque gamète est alors pourvu de 23 chromosomes.

Enjambement ou *crossing-over*

Un événement clé de la première division méiotique est l'enjambement ou *crossing-over*, qui consiste en un *échange de segments de*

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

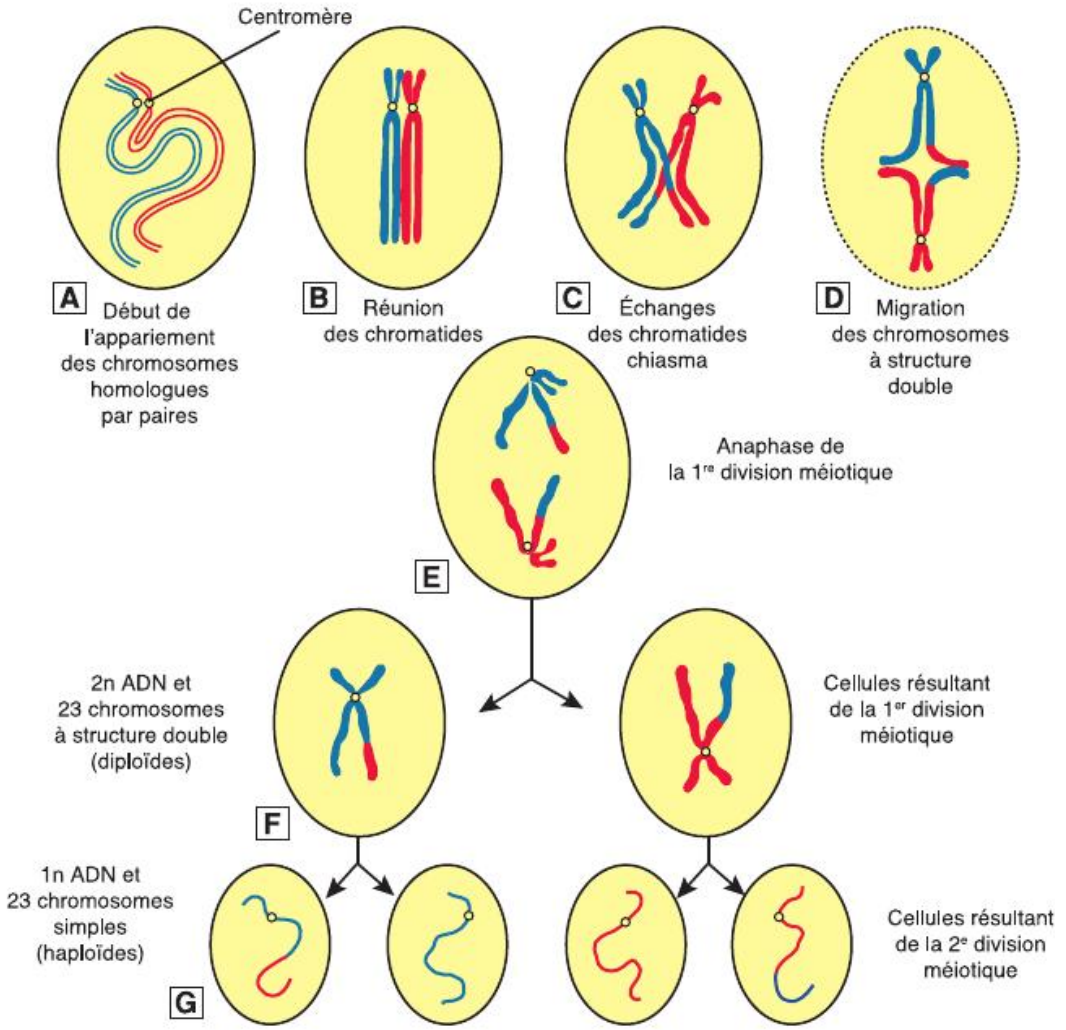


Figure 2.4 / Première et deuxième divisions méiotiques. **A.** Les chromosomes homologues se rapprochent. **B.** Ils s'assemblent par paires ; chaque membre de la paire est constitué de deux chromatides. **C.** les chromosomes homologues étroitement associés échangent des fragments de chromatides (*crossing-over*). Remarquer le chiasma. **D.** Les chromosomes homologues dupliqués commencent à se séparer. **E.** Anaphase de la première division méiotique. **F et G.** Au cours de la deuxième méiose, les chromosomes dupliqués se clivent au niveau du centromère. À la fin de cette division, chaque chromosome est différent des autres dans chacune des 4 cellules filles.

chromatides au niveau des complexes synaptonémaux entre les chromosomes homologues appariés (Fig. 2.4C). Lors de la séparation des chromosomes homologues, des segments de chromatides se cassent et s'échangent au moment où les chromosomes homologues se séparent. Au moment de cette séparation, les zones d'échanges temporairement unies confèrent aux chromatides une disposition en croix. C'est à ce point d'union, dénommé *chiasma* (Fig. 2.4C, D), que se produit l'échange de gènes entre les chromosomes homologues. On dénombre 30 à 40 *crossing-over* (1 ou 2 par chromosome) au cours de la première division méiotique. Ils concernent le plus souvent des gènes éloignés les uns des autres sur le chromosome.

Les divisions méiotiques ont pour conséquences :

- d'accroître la variabilité de la transmission des gènes par le processus de *crossing-over* (qui redistribue le matériel génétique) et la distribution au hasard des chromosomes homologues dans les cellules filles ;
- de pourvoir chaque gamète d'un nombre haploïde de chromosomes, de sorte que la fécondation restitue un équipement chromosomique diploïde (46) dans l'œuf après fécondation.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Globules polaires

Au cours de la méiose, un ovocyte de premier ordre donne naissance à 4 cellules filles ayant chacune 22 + 1 X chromosomes (Fig. 2.5A). Une d'entre elles seulement se développera jusqu'au stade d'ovule mûr ; les trois autres, qui forment les *globules polaires*, reçoivent très peu de cytoplasme et dégénèrent. De même, le spermatocyte de premier ordre donne naissance à 4 cellules filles, dont 2 pourvues de 22 + 1 X chromosomes et 2 pourvues de 22 + 1 Y chromosomes (Fig. 2.5B). Contrairement à ce qui se passe pour l'ovogenèse, chacune de ces 4 cellules se développe pour donner un gamète mature.

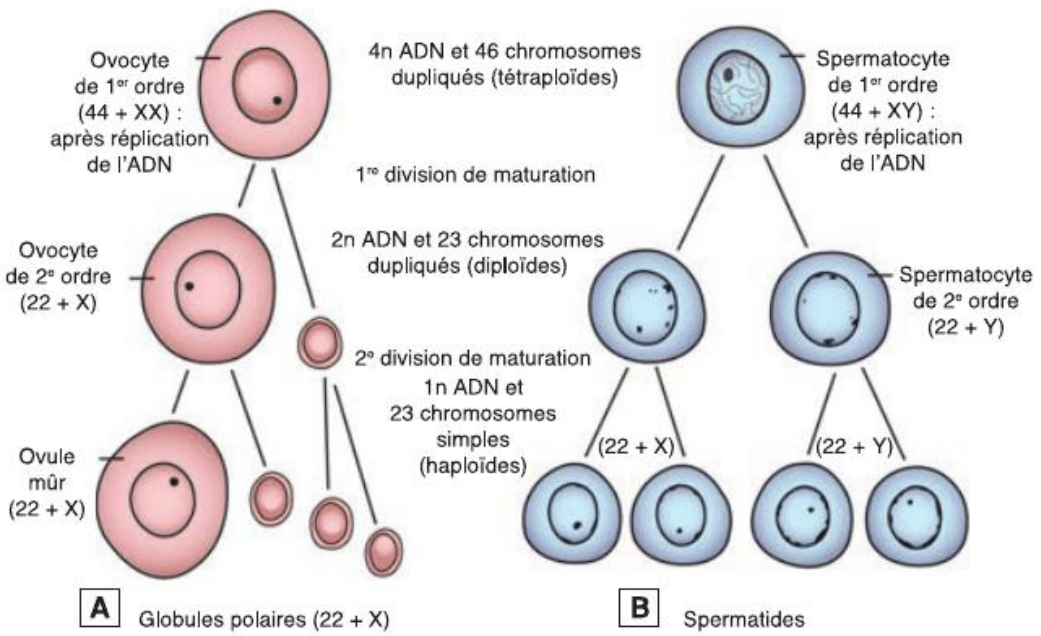


Figure 2.5 / Méiose : les divers stades de la première et de la deuxième divisions de maturation. **A.** Dans le sexe féminin, la cellule germinale (ovocyte de premier ordre) ne donne qu'une cellule atteignant la maturité : l'ovule mûr. **B.** Dans le sexe masculin, la cellule germinale (spermatocyte de premier ordre) donne 4 spermatides, qui deviendront chacune un spermatozoïde.

Applications cliniques

Anomalies congénitales et avortements spontanés : facteurs chromosomiques et génétiques

Les *anomalies chromosomiques*, qui peuvent être de *nombre* ou de *structure*, sont une cause fréquente d'anomalies congénitales et d'avortements spontanés. On estime que 50 % des conceptions se terminent par un avortement spontané, et que 50 % de ces avortements sont la conséquence d'anomalies chromosomiques. Ainsi, environ 25 % des embryons conçus présentent une anomalie chromosomique majeure. Les principales anomalies chromosomiques observées lors des avortements spontanés sont le syndrome de Turner (45, X), la triploïdie et la trisomie 16.

Les anomalies chromosomiques concernent 10 % des anomalies congénitales majeures et les *mutations géniques* 8 %.

Anomalies de nombre des chromosomes

La cellule somatique humaine normale contient 46 chromosomes ; le gamète normal 23. La cellule somatique normale est *diploïde* (2n) ; le gamète normal est *haploïde* (n). *Euploïdie* signifie un multiple exact de n, par exemple diploïde ou triploïde. Le terme *aneuploïdie*, qui désigne tous les autres

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

cas, s'applique généralement aux anomalies telles qu'un chromosome en excès (*trisomie*) ou manquant (*monosomie*). Les anomalies numériques peuvent être dues à des anomalies de la mitose ou de la méiose.

Au cours de la *méiose*, normalement, deux membres d'une paire de chromosomes homologues se séparent au cours de la première division méiotique, de telle sorte que chaque cellule fille en reçoit l'un des deux (Fig. 2.6A). Il arrive que la séparation ne se produise pas (*non-disjonction*) et que les deux membres de la paire se retrouvent dans une même cellule fille (Fig. 2.6B, C). À la suite de la non-disjonction des chromosomes, une cellule fille recevra 24 chromosomes et l'autre 22, au lieu d'en recevoir chacune 23. Lorsque, au cours de la fécondation, un gamète à 23 chromosomes fusionne avec un gamète à 24 ou 22 chromosomes, il en résulte un œuf avec 47 chromosomes (*trisomie*) ou avec 45 chromosomes (*monosomie*). La non-disjonction peut survenir au cours de la première ou de la seconde division méiotique. Elle peut concerner les autosomes ou les chromosomes sexuels. La fréquence des anomalies chromosomiques au cours de la gamétogenèse, y compris les non-disjonctions, s'accroît avec l'âge chez la femme, à partir de 35 ans.

Occasionnellement, la non-disjonction peut survenir au cours d'une mitose (*non-disjonction mitotique*) lors des premières divisions des cellules somatiques de l'embryon. La conséquence est alors une anomalie chromosomique en *mosaïque*, coexistence de cellules normales et de cellules présentant des anomalies numériques. Les enfants qui en sont atteints présentent des formes cliniques plus ou moins atténuées en fonction du nombre et de la localisation des cellules anormales.

Les chromosomes peuvent se casser, et un fragment rompu peut alors se fixer sur un autre chromosome, réalisant une *translocation*. La translocation est *dite équilibrée* (*balancée*) si elle a lieu entre 2 chromosomes sans perte de matériel génétique. Dans ce cas la personne a un phénotype normal. La translocation est dite *déséquilibrée* en cas de perte (ou de gain) de matériel génétique. Il

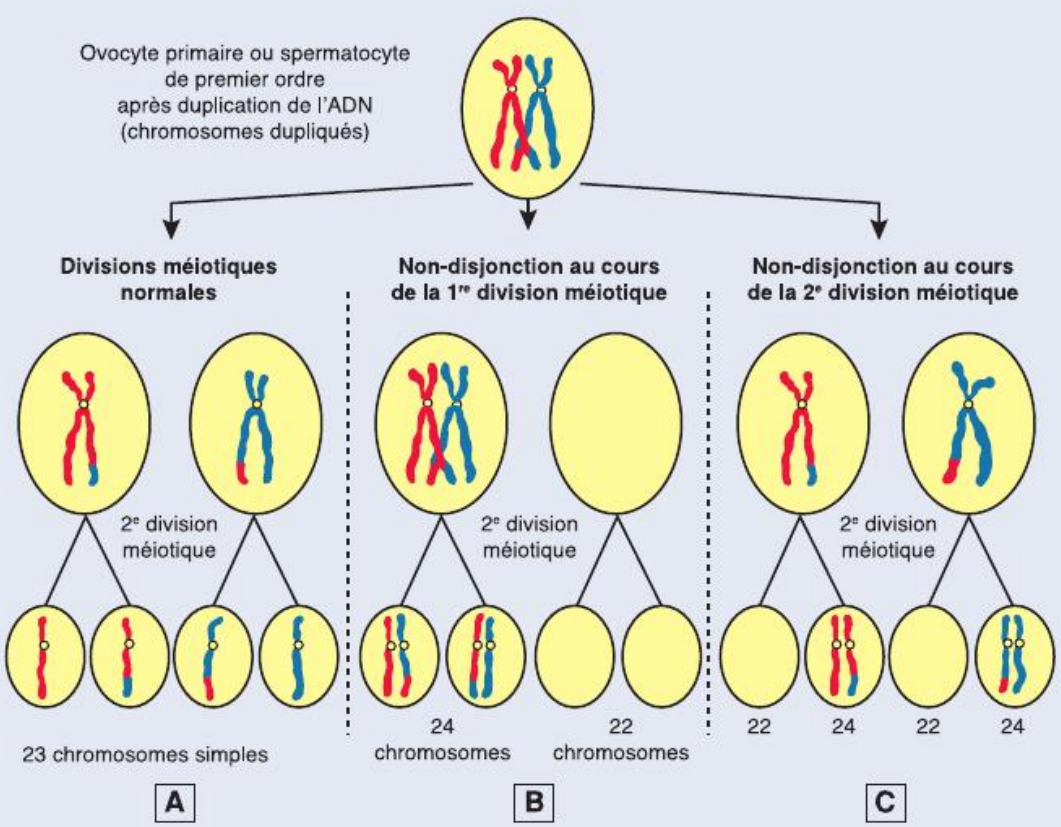


Figure 2.6 / Méioses normales et anormales. **A.** Divisions de maturation normales. **B.** Non-disjonction au cours de la première division méiotique. **C.** Non-disjonction au cours de la deuxième division méiotique.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

s'ensuit dans ce cas une altération du phénotype. Par exemple, une translocation non équilibrée entre les bras longs des chromosomes 14 et 21 au cours des stades I ou II de la méiose, produit un gamète pourvu d'un stock chromosomique 21 supplémentaire. Une fois fécondé, ce gamète va conduire à une variété particulière de trisomie 21 (trisomie 21 familiale) (Fig. 2.7). Les translocations sont particulièrement fréquentes entre les chromosomes 13, 14, 15, 21 et 22 car ceux-ci sont à proximité les uns des autres pendant la méiose.

Trisomie 21 (ou syndrome de Down [1])

La *trisomie 21* correspond à la présence d'un *chromosome 21* excédentaire (Fig. 2.8). Cliniquement, le syndrome est caractérisé par un retard de croissance, un retard mental de degré variable, des ano-

1. NdT : le terme mongolisme (mongolien) utilisé de nombreuses années à partir de la découverte de ce syndrome au XIXe siècle n'est plus employé. Il doit être remplacé par trisomie 21 (trisomique 21) ou syndrome de Down (en anglais).

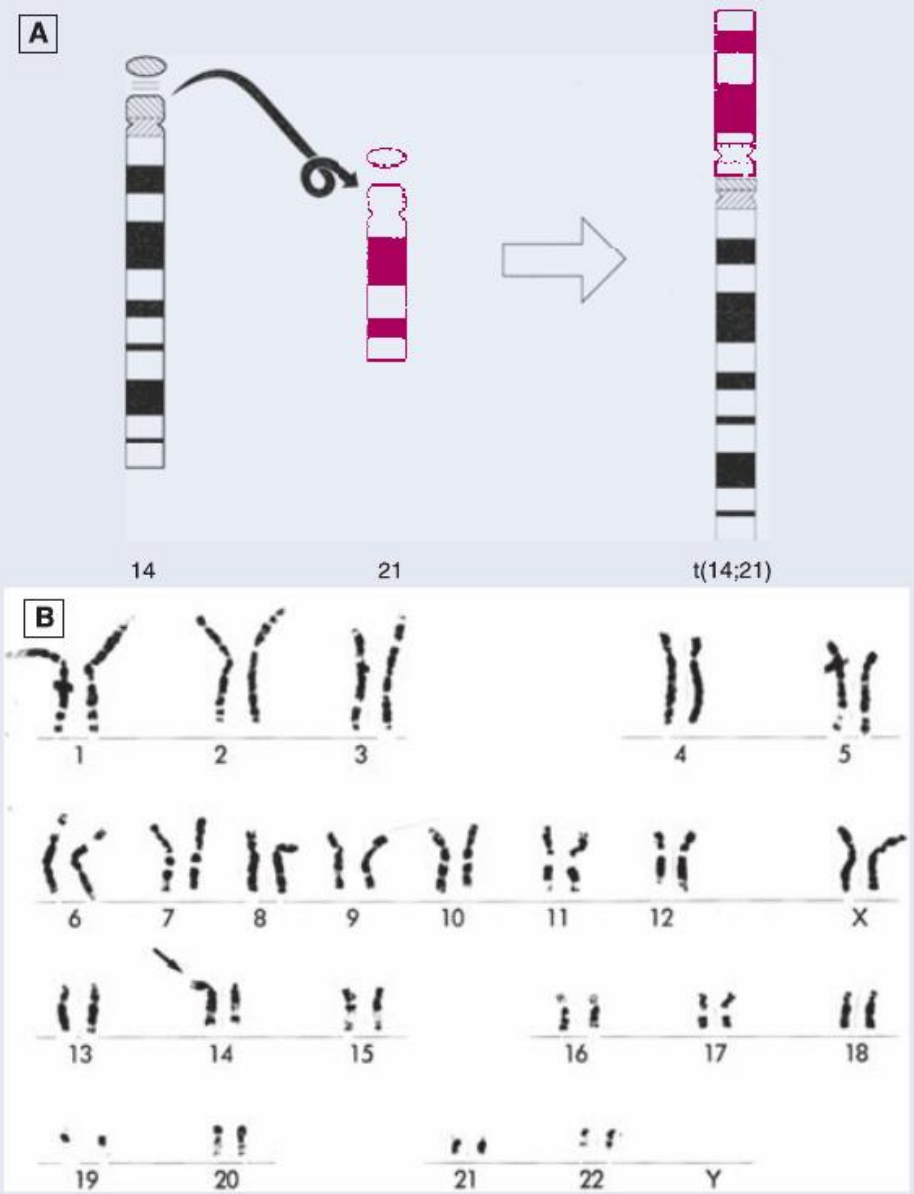


Figure 2.7 / **A.** Translocation des bras longs des chromosomes 14 et 21 au niveau du centromère. La perte des bras courts n'a pas de répercussion clinique. Ces sujets sont normaux cliniquement mais risquent d'avoir des enfants porteurs d'une translocation non équilibrée. **B.** Caryotype de translocation du chromosome 21 sur le 14 entraînant une trisomie 21 familiale (NdT : bien qu'il n'y ait que 46 chromosomes visibles).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 2.8 / Caryotype de trisomie 21.

malies craniofaciales, une inclinaison vers le haut des fentes palpébrales, un épicanthus (repli cutané supplémentaire de la partie interne de la paupière supérieure), un aplatissement du visage, des petites oreilles, des malformations cardiaques, une hypotonie, un pli palmaire médian (Fig. 2.9). Les sujets atteints ont un risque plus important de leucémies, d'infections, de dysfonctionnements thyroïdiens et, à partir de 35 ans, de pathologies du vieillissement prématuré en particulier de maladie d'Alzheimer. Dans 95 % des cas, le chromosome supplémentaire résulte d'une non-disjonction au cours de la méiose, qui se produit trois fois sur quatre au cours de *l'ovogenèse* avec trois chromosomes 21. La fréquence de la trisomie 21 est de 1 cas sur 2 000 naissances chez les femmes de moins de 25 ans. Elle augmente avec l'âge de la mère, atteignant 1 cas sur 300 à 35 ans et 1 cas sur 100 à 40 ans.

Dans 4 % des cas environ, la présence du matériel chromosomique supplémentaire est due à la translocation non équilibrée du chromosome 21 sur le chromosome 13, 14, 15 ou 21 (Fig. 2.7). Dans ces cas, la translocation peut se transmettre d'une génération à l'autre (trisomie 21 familiale) et sa survenue ne dépend pas de l'âge de la mère. Dans 1 % des cas, il s'agit d'une mosaïque résultant d'une non-disjonction mitotique. Ces sujets ont alors un contingent de cellules diploïdes normales et un contingent de cellules aneuploïdes. Selon la répartition de ces deux contingents, en nombre et en localisation, ils présentent des signes plus ou moins complets du syndrome.

Trisomie 18

Cette formule chromosomique détermine un tableau clinique bien particulier : arriération mentale, malformations cardiaques, implantation basse des oreilles et attitude en flexion des doigts et des mains (Fig. 2.10). De plus, ces malades présentent fréquemment une micrognathie, des anomalies rénales, une syndactylie et des malformations du squelette. La fréquence de la trisomie 18 est

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

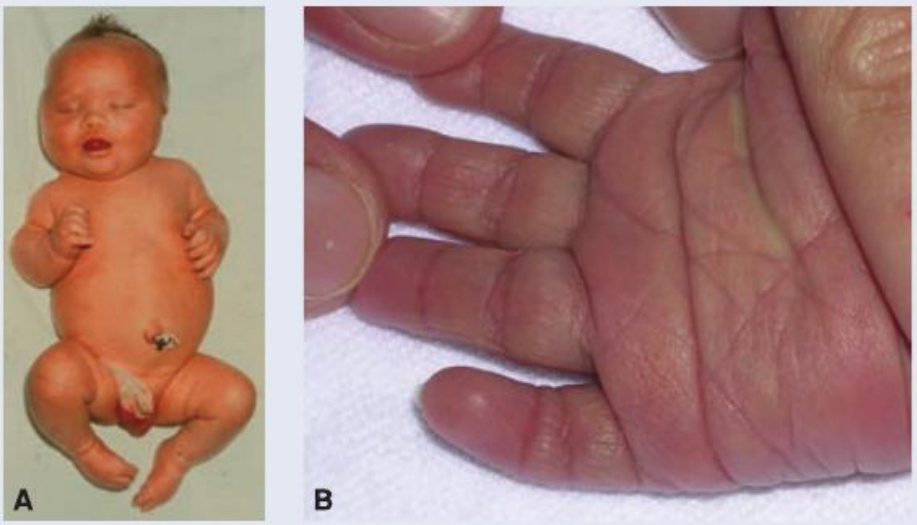


Figure 2.9 / A. Photographie d'un enfant trisomique 21. Le syndrome est caractérisé par un visage plat élargi, des fentes palpébrales obliques, un épicanthus, une macroglossie. **B.** Une autre caractéristique classique de la trisomie 21 est un élargissement de la paume de la main avec un pli palmaire médian proéminent.

Figure 2.10 / Photographie d'un enfant présentant une trisomie 18. Remarquer la micrognathie, l'implantation basse des oreilles, les mains en flexion et l'hypoplasie du radius et du cubitus.

d'environ 1 cas pour 5 000 naissances. Quatre-vingt-cinq pour cent des cas conduisent à une fausse couche entre la 10e semaine de gestation et la naissance. Les enfants nés vivants meurent généralement avant l'âge de 2 mois ; 5 % vivent au-delà de 1 an.

Trisomie 13

Les principaux symptômes de la *trisomie 13* sont une arriération mentale, une holoprosencéphalie, des malformations cardiaques, une surdité, un bec-de-lièvre, une fente palatine, des malformations oculaires telles que microphtalmie, anophtalmie et colobome (Fig. 2.11). La fréquence de la trisomie 13 est d'environ 1 cas pour 20 000 naissances. L'enfant meurt habituellement (90 %) dans le premier mois de vie ; 5 % vivent au-delà de 1 an.

Syndrome de Klinefelter

Ce syndrome, rencontré uniquement dans le sexe masculin est habituellement détecté par diagnostic cytogénétique anténatal. Il comporte une stérilité avec atrophie testiculaire, une hyalinisation des tubes séminifères et, généralement, une gynécomastie. Les cellules comportent 47 chromosomes, avec une formule chromosomique sexuelle de type XXY. Un *corpuscule de Barr* est retrouvé dans 80 % des cas. Ce corpuscule de Barr correspond à la

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 2.11 / Enfant présentant une trisomie 13. Remarquer le bec-de-lièvre bilatéral avec division palatine, le front fuyant et l'anophtalmie.

condensation d'un chromosome X inactivé (que l'on retrouve chez la femme dans des conditions normales parce que l'un de ses deux chromosomes X est inactivé). La fréquence du syndrome de Klinefelter est d'environ 1 pour 500 garçons. La non-disjonction des chromosomes homologues XX en est la cause la plus fréquente. On retrouve parfois, dans le syndrome de Klinefelter, des sujets présentant 48 chromosomes, soit 44 autosomes et 4 chromosomes sexuels (48, XXXY). Si le retard mental ne fait généralement pas partie du syndrome proprement dit, la baisse des fonctions intellectuelles est cependant d'autant plus importante que le nombre de chromosomes X est élevé.

Syndrome de Turner

Le *syndrome de Turner*, avec un caryotype 45, X est la seule monosomie compatible avec la vie. Malgré cela, 98 % des fœtus porteurs de ce syndrome sont l'objet d'une fausse couche spontanée. Les rares cas qui survivent sont indiscutablement d'apparence féminine et se caractérisent par l'absence d'ovaires (*dysgénésie gonadique*) et une petite taille. D'autres anomalies sont fréquemment observées : *pterygium coli*, lymphœdème des extrémités, déformations du squelette, élargissement du thorax avec écartement anormal des mamelons (Fig. 2.12). Environ 55 % des sujets affectés sont monosomiques pour le chromosome X par suite d'une non-disjonction des chromosomes sexuels et ont un sexe chromatinien (corpuscule de Barr) négatif. Dans 80 % de ces cas, il s'agit d'une non-disjonction au cours de la *spermatogenèse*. Dans les 20 % restants, il s'agit d'anomalies structurales du chromosome X ou de mosaïques résultant d'une non-disjonction mitotique.

Trisomie X

Les personnes atteintes de *trisomie X* (*syndrome triple X ; 47 XXX*) présentent un tableau clinique qui peut passer inaperçu en raison d'anomalies physiques assez mineures. Cependant, elles ont souvent des problèmes d'élocution et des troubles de l'humeur. Leurs cellules présentent deux corpuscules de Barr (voir ci-dessus).

Anomalies de structure des chromosomes

Les *anomalies de structure* concernent un ou plusieurs chromosomes et résultent habituellement d'une cassure chromosomique. Il a été suggéré que ces cassures pourraient être causées par des facteurs environnementaux tels que virus, radiations, produits médicamenteux, avec des travaux dont les conclusions font débat. Leurs conséquences dépendent du devenir du fragment cassé. Il peut disparaître, et cette *délétion* partielle entraîne des anomalies cliniques. Le syndrome de délétion partielle le plus classique, concernant le bras court du chromosome 5 (5p-) est la *maladie du cri du chat*. Les enfants atteints émettent un cri aigu rappelant le miaulement d'un chaton, ont une microcéphalie, un retard mental et des malformations cardiaques. Beaucoup d'autres syndromes, relativement rares, résultent d'une délétion chromosomique partielle.

On décrit aussi des *microdélétions* qui portent seulement sur quelques *gènes contigus*. Les techniques d'examen cytogénétique en haute résolution utilisant *l'hybridation in situ fluorescente* (FISH, voir p. 29) permettent d'identifier les *territoires de gènes*

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 2.12 / Syndrome de Turner. **A.** À la naissance. La peau est flasque à la partie postérieure du cou à la suite d'un hygroma kystique ; il y a un cou court, des malformations des oreilles et un gonflement des mains (**B**) et des pieds (**C**) dû à un lymphœdème. **D.** À 6 ans ; on note une palmure évidente du cou et un espacement anormal des mamelons.

contigus caractéristiques du syndrome. Par exemple, il existe une microdélétion affectant le bras long du chromosome 15 (15q11-15q13) ; rappelons que les chromosomes ont un bras long désigné comme « q » et un bras court, désigné comme « p », repérés par rapport au centromère. Quand cette microdélétion survient sur le chromosome 15 d'origine maternelle, elle a pour conséquence le *syndrome d'Angelman*, se manifestant par un retard mental, une élocution impossible, des troubles du développement moteur, de fréquentes crises de fou rire sans cause et prolongées (Fig. 2.13). La même microdélétion sur le chromosome d'origine paternelle provoque le *syndrome de Prader-Willi*, caractérisé par

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 2.13 / Syndrome d'Angelman, résultant d'une microdélétion du chromosome 15 maternel. La même anomalie sur le chromosome paternel entraîne un syndrome de Prader-Willi (Fig. 2.14).

Figure 2.14 / Syndrome de Prader-Willi, résultant d'une microdélétion sur le chromosome 15 paternel. La même anomalie sur le chromosome maternel entraîne un syndrome d'Angelman (Fig. 2.13).

une hypotonie, une obésité, un retard mental, un hypogonadisme avec cryptorchidie (Fig. 2.14). Il existe donc des variations d'expression clinique en fonction de l'origine paternelle ou maternelle de l'anomalie. La différence observée selon qu'il s'agisse de chromosome d'origine paternelle ou maternelle est une illustration du phénomène d'*empreinte génomique* (voir chapitre 1, p. 5). D'autres syndromes dus aux mêmes mécanismes de microdélétion peuvent provenir du père ou de la mère. Il peut s'agir du *syndrome de Miller-Diecker* (lissencéphalie, retard statural et mental, crises convulsives, malformations cardiaques et faciales), résultant d'une délétion en 17p13, ou encore du *syndrome vélo-cardio-facial* (fente palatine, anomalies conotroncales artérielles, retard du langage, difficultés scolaires, syndrome pseudoschizophrénique), résultant d'une délétion en 22q11.

Les *sites fragiles* sont des territoires du chromosome particulièrement exposés à la rupture. Ils peuvent être mis en évidence grâce à certaines manipulations cellulaires telles que la culture de lymphocytes dans un milieu pauvre en acide folique. Un certain nombre de sites fragiles ont été identifiés et consistent en la grande *répétition de séquences CGG*. Un seul site correspond à une altération connue du phénotype. Il correspond au gène *FMR1* (*fragile mental retardation one*) situé sur le bras long du chromosome X (en Xq27) et le triplet *CGG* est répété plus de 200 fois dans la région promotrice du gène chez les sujets atteints alors que la normale est de 6 à 54 fois. C'est le *syndrome de l'X fragile*, caractérisé par une arriération mentale, des anomalies de la face (grandes oreilles, mâchoires proéminentes), une macro-orchidie. Il survient à une fréquence de 1/5 000, et comme pathologie liée à

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

l'X, il concerne presque exclusivement le sexe masculin ; ceci peut expliquer en partie la plus grande fréquence des retards mentaux dans le sexe masculin. Parmi les anomalies chromosomiques, le syndrome de l'X fragile est en effet la deuxième cause d'arriération mentale après la trisomie 21.

Mutations géniques

De nombreuses malformations congénitales chez l'homme sont héréditaires. Certaines obéissent aux lois de l'hérédité mendélienne. Dans de nombreux cas, l'anomalie peut être attribuée directement à une modification de la structure ou du fonctionnement d'un gène unique : il s'agit d'une *mutation génique simple*. On estime que ce mécanisme est en cause dans environ 8 % des malformations humaines.

Exception faite des chromosomes sexuels X et Y dans le sexe masculin, les gènes sont présents par paires ou *allèles*, de sorte que tout déterminant génétique est fait de l'addition de deux informations, l'une venant du père, l'autre de la mère. Si le gène mutant est capable de produire une malformation au moyen d'une seule dose, bien que l'autre allèle soit normal, il s'agit d'une *mutation dominante*. Si deux allèles anormaux sont nécessaires (double dose), ou encore si la mutation est liée au sexe chez les garçons (portée par le chromosome X), il s'agit d'une *mutation récessive*. Les mutations géniques peuvent avoir des conséquences variables sur le phénotype, ce qui peut s'expliquer dans certains cas par l'existence de variants au sein de gènes modificateurs.

L'application à l'embryologie de techniques de biologie moléculaire a permis de mieux connaître les gènes responsables du développement normal. En conséquence, l'analyse génétique des pathologies humaines a montré que des mutations survenant dans ces mêmes gènes étaient responsables d'anomalies congénitales et de maladies infantiles. Ainsi, le lien entre les gènes clés du développement et leurs rôles dans différentes pathologies se clarifient progressivement.

En plus des malformations, des mutations peuvent provoquer des *maladies métaboliques congénitales*. Ces maladies, parmi lesquelles on peut citer la *phénylcétonurie, l'homocystinurie et la galactosémie congénitale* parmi les plus connues, sont fréquemment accompagnées par un certain degré de retard mental, si un régime alimentaire et des soins adéquats ne sont pas mis en place.

Techniques de diagnostic des anomalies génétiques

L'*analyse cytogénétique* par le *caryotype*, permet d'évaluer le nombre de chromosomes et leur intégrité. Elle s'adresse à des cellules en cours de mitose et utilise des cultures cellulaires traitées pour bloquer le processus de division cellulaire au stade métaphase.

Les chromosomes sont colorés par la technique de *Giemsa* et on visualise ainsi une striation transversale en bandes des chromosomes. L'aspect de bandes claires et sombres alternées obtenu après coloration est caractéristique de chaque chromosome (Fig. 2.7). Chaque bande représente 5 à 10 millions de paires de bases (correspondant chacune à quelques gènes jusqu'à plusieurs centaines). Des *techniques récentes de bandes en haute résolution* mettent en évidence un nombre accru de bandes par chromosome représentant de plus petits fragments d'ADN, ce qui permet le diagnostic de très petites délétions.

De nouvelles techniques moléculaires comme l'*hybridation in situ en fluorescence* (FISH), utilisent des sondes fluorescentes spécifiques d'ADN pour repérer des anomalies de ploïdie pour certains chromosomes ou des microdélétions. Les sondes reconnaissent des chromosomes ou des loci donnés, et les résultats sont lus au microscope à fluorescence (Fig. 2.15).

La technique des *microarrays* (puces à ADN) utilise des dépôts de séquence d'ADN connues (sondes) fixées sur un support solide, généralement du verre ou du silicium (puces Affymetrix). Ces sondes peuvent être de courtes séquences d'un gène ou d'autres éléments d'ADN qui sont utilisées pour repérer un ADNc ou un ARNc (cible dans l'échantillon à analyser). L'hybridation des séquences cibles repérées par la sonde permet leur détection et leur quantification par fluorescence ou d'autres techniques similaires. Ces techniques peuvent détecter des polymorphismes d'un seul nucléotide, des mutations

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

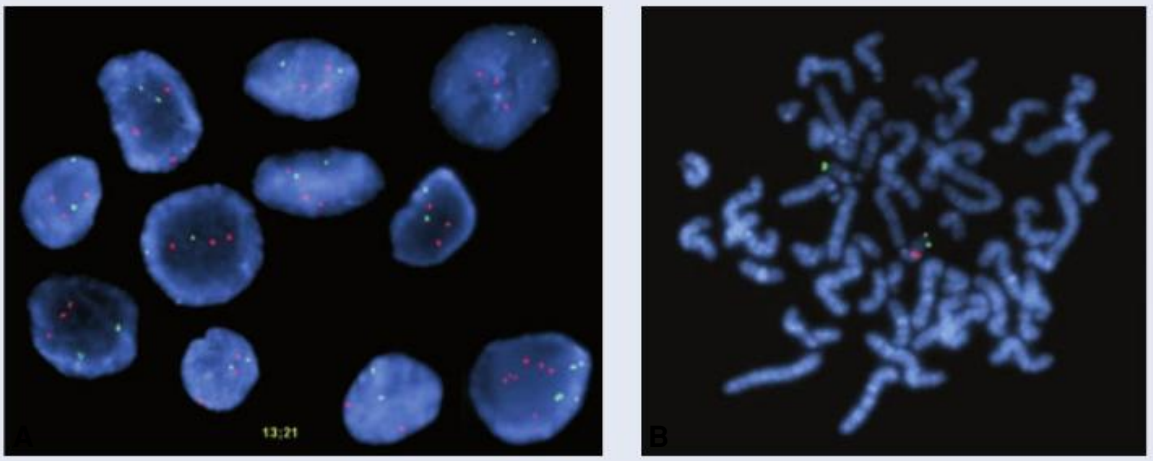


Figure 2.15 / A. Hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), utilisant une sonde spécifique du chromosome 21 (points rouges). Noter qu'il y a 3 points rouges dans chaque cellule, indiquant une trisomie 21. Les points verts représentent une sonde de contrôle repérant les chromosomes 13. Deux cellules sont superposées dans le coin inférieur droit, donnant l'impression de la présence de nombreuses sondes. **B.** Analyse par FISH du syndrome de délétion 22q11. Le signal vert met en évidence le chromosome 22 ; le signal rouge représente la sonde N25 située dans la région q11. On constate que ce signal n'est présent que sur 1 des 2 chromosomes 22, ce qui indique une délétion 22q11 sur l'autre.

et des changements de niveau d'expression. Des sociétés proposent maintenant des techniques disponibles commercialement pour toute personne souhaitant tester ou séquencer son génome.

Le *séquençage de l'exome* représente une nouvelle approche pour trouver des *mutations* et *des polymorphismes* responsables de malformations congénitales et de maladies. Avec cette technique, seules les régions codantes (exons) sont séquencées. Elles représentent environ 1 % du génome humain (*exome*), ce qui rend leur séquençage plus aisé que celui du génome entier. Comme beaucoup de variants génétiques se situent dans des régions codantes, cette technique est efficace pour trouver ces anomalies. Cette technique prend aussi le pas sur des techniques plus anciennes qui reposent sur des recherches de liaisons associées à du clonage positionnel (permettant de chercher des gènes candidats sur des régions spécifiques de chromosomes). Ces techniques de liaison nécessitent un nombre important de personnes malades dans une même famille et ne sont pas applicables à l'étude de personnes malades dans des familles différentes. Au contraire, le séquençage de l'exome peut mettre en évidence une mutation causale chez une seule personne si les exomes des deux parents peuvent être séquencés. Même un séquençage de deux patients de familles différentes quel que soit le lien de parenté peut être informatif. Néanmoins, le séquençage de l'exome peut seulement identifier des variants dans les régions codantes des gènes correspondant aux protéines altérées. Les autres causes génétiques d'anomalies congénitales en dehors des régions codantes pourraient être identifiées par un séquençage du génome entier, mais le temps requis et le coût nécessaire pour ces approches restent, à ce jour, prohibitifs.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

TRANSFORMATIONS MORPHOLOGIQUES AU COURS DE LA GAMÉTOGENÈSE

Ovogenèse

On définit l'ovogenèse comme le processus durant lequel l'ovogonie se différencie en ovocyte mature.

La maturation de l'ovocyte commence avant la naissance

Une fois arrivés dans la gonade d'un sujet génétiquement féminin, les gonocytes primordiaux se différencient en *ovogonies* (Fig. 2.16A, B). Ces cellules subissent un certain nombre de divisions mitotiques et, vers la fin du 3e mois, elles se disposent en amas entourés de cellules épithéliales aplaties, les *cellules folliculaires* (Fig. 2.17 et 2.18). Toutes les ovogonies d'un amas dérivent probablement d'un seul gonocyte primordial, tandis que les cellules folliculaires proviennent vraisemblablement de l'épithélium de revêtement qui entoure l'ovaire (voir chapitre 16, p. 312).

La majorité des ovogonies continuent à se diviser par mitose, mais quelques-unes d'entre elles bloquent leur division en prophase de méiose I pour former les *ovocytes de premier ordre* (Fig. 2.16C et 2.17A). Au cours des mois qui suivent, les ovogonies augmentent rapidement en nombre et, vers le 5e mois du développement, le nombre total des cellules germinales de l'ovaire atteint son maximum, estimé à 7 000 000 de cellules. À ce moment commence une dégénérescence cellulaire, et de nombreuses ovogonies ainsi que de nombreux ovocytes de premier ordre dégénèrent et deviennent *atrétiques*. Vers le 7e mois, la majorité des ovogonies a dégénéré, à l'exception d'un petit nombre situé au voisinage de la surface. Tous les ovocytes de premier ordre survivants sont entrés en prophase de méiose I, et le plus grand nombre d'entre eux est entouré d'une couche de cellules épithéliales aplaties (Fig. 2.17B). Chaque ovocyte de premier ordre forme, avec les cellules épithéliales qui l'entourent, le *follicule primordial* (Fig. 2.18A).

La maturation des ovocytes se poursuit à la puberté

Peu après la naissance, les ovocytes de premier ordre sont en prophase de première division méiotique mais, au lieu de commencer leur métaphase, ils restent au *stade diplotène*, stade quiescent de la prophase, caractérisé par un fin réseau de chromatine (Fig. 2.17C). Ces ovocytes restent bloqués en prophase et ne finissent pas leur première division méiotique avant la puberté. Cette situation

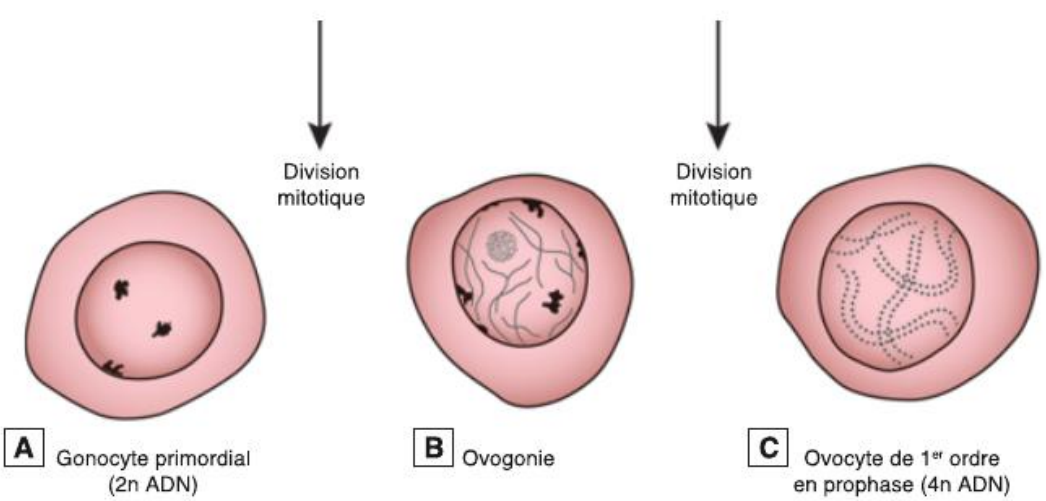


Figure 2.16 / La différenciation des cellules germinales primordiales (gonocytes primordiaux) en ovogonies commence peu après leur arrivée dans l'ovaire. Vers le 3e mois du développement, des ovogonies donnent des ovocytes de premier ordre qui commencent la prophase de leur première division méiotique. Cette prophase peut durer 40 ans ou plus, et ne se terminera que lorsque les cellules commenceront leur maturation finale. Au cours de cette prophase, les cellules comportent 46 chromosomes à double capital d'ADN.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

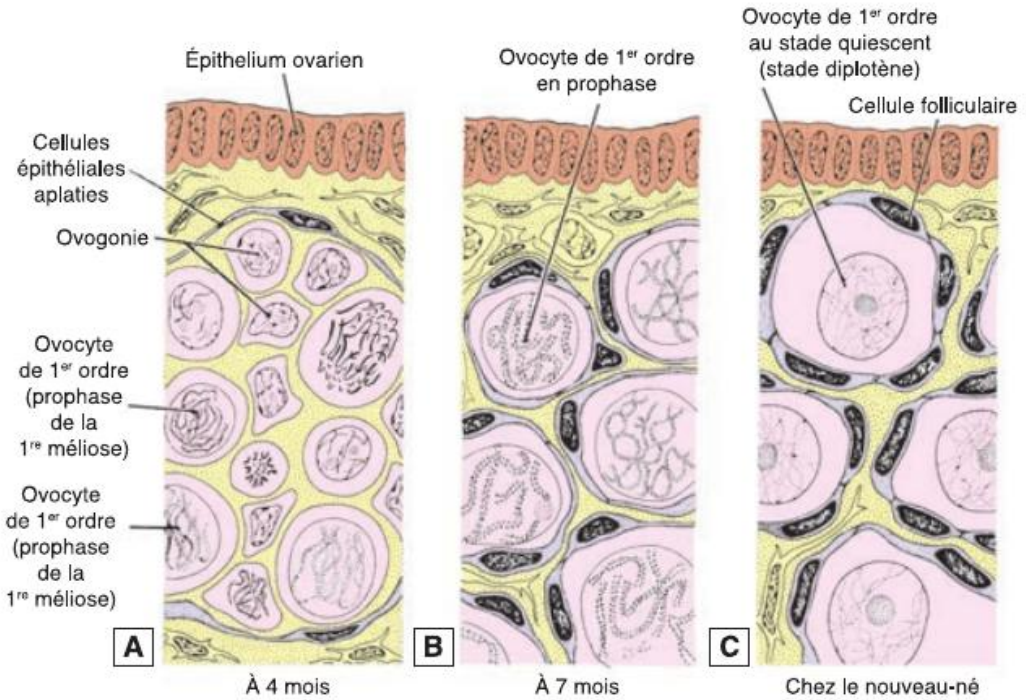


Figure 2.17 / Représentation schématique d'un fragment d'ovaire à différents stades du développement. **A.** À 4 mois les ovogonies sont groupées en amas dans le cortex ovarien. Quelques-unes présentent des mitoses, d'autres se sont déjà différenciées en ovocytes de premier ordre et ont amorcé la prophase de la première division méiotique. **B.** À 7 mois, presque toutes les ovogonies se sont transformées en ovocytes de premier ordre qui sont en prophase de la première division méiotique. **C.** À la naissance, on n'observe plus d'ovogonies. Chaque ovocyte de premier ordre est entouré d'une simple couche de cellules folliculaires formant ainsi le follicule primordial. Les ovocytes sont au stade diplotène de la prophase, dans lequel ils restent jusqu'à la période pré-ovulatoire. C'est alors seulement qu'ils entrent dans la métaphase de la première division méiotique.

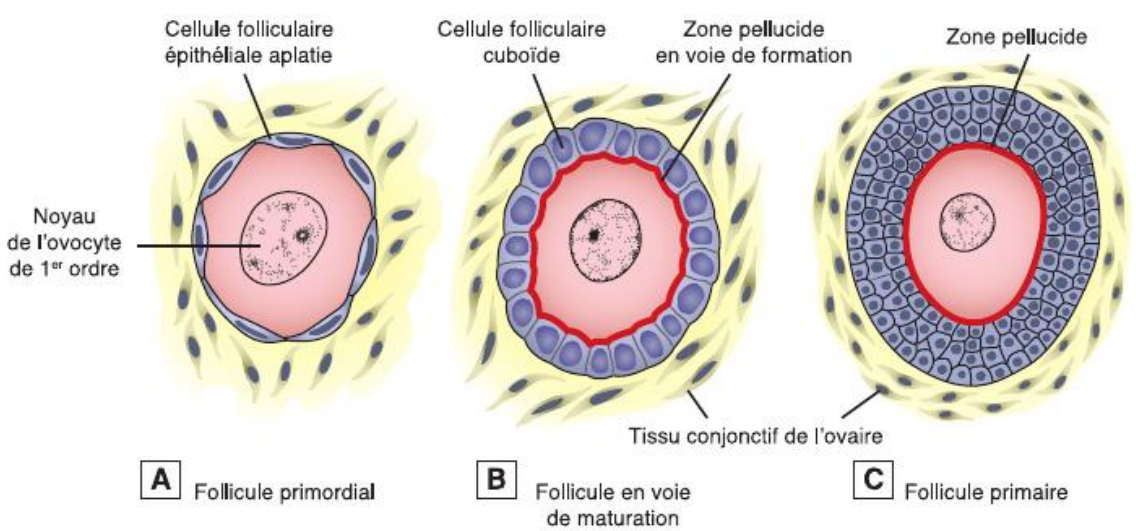


Figure 2.18 / **A.** Follicule primordial, fait d'un ovocyte de premier ordre entouré de cellules épithéliales aplaties. **B.** Follicule primaire au début recruté à partir du stock de follicules primordiaux. Au cours de la maturation du follicule, les cellules folliculaires deviennent cuboïdes. Elles commencent à sécréter la zone pellucide, visible sous forme de dépôts irréguliers à la surface de l'ovocyte. **C.** À un stade ultérieur de maturation, les cellules folliculaires s'agencent autour de l'ovocyte sous forme de plusieurs couches de cellules d'épaisseur croissante. La zone pellucide est alors bien définie.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

est due à un *inhibiteur de la maturation ovocytaire* (IMO), un petit peptide sécrété par les cellules folliculaires. Le nombre total d'ovocytes de premier ordre à la naissance est estimé entre 600 000 et 800 000. La majorité de ces ovocytes dégénère au cours de l'enfance, et on en compte approximativement 40 000 au début de la puberté. Moins de 500 se développeront jusqu'à l'ovulation. Un certain nombre d'ovocytes n'atteignant leur maturité que tard dans la vie, reste au repos, au stade diplotène de la première division méiotique, pendant 40 ans ou plus, avant que ne survienne l'ovulation. On ne sait pas actuellement si ce stade diplotène représente ou non le stade le plus apte à protéger l'ovocyte contre les facteurs d'environnement agissant sur l'ovaire au cours de la vie. On sait que la fréquence des anomalies chromosomiques chez l'enfant augmente avec l'âge de la mère. Ceci suggère que les ovocytes de premier ordre sont d'autant plus vulnérables qu'ils vieillissent.

À la puberté, un stock de follicules évolutifs est en permanence produit à partir des follicules primordiaux. Chaque début de cycle ovarien, 15 à 20 follicules primordiaux commencent leur maturation à partir de ce stock. Certains dégénèrent alors que d'autres commencent à évoluer, puis à accumuler progressivement du liquide dans un espace central, l'*antrum*, constituant les follicules antraux (Fig. 2.19).

Lorsque le follicule primordial commence à grossir, les cellules folliculaires aplaties qui l'entourent, deviennent cubiques et se multiplient pour former un épithélium stratifié. Ce sont les *cellules de la granulosa*. Dès lors, le follicule prend le nom de *follicule primaire* (Fig. 2.18B, C). Les cellules de la granulosa reposent sur une lame basale qui les sépare du tissu conjonctif voisin environnant (cellules stromales), qui constituent la *thèque folliculaire*. De plus, les cellules de la granulosa, ainsi que l'ovocyte, sécrètent un dépôt de glycoprotéines qui recouvre la surface de l'ovocyte et forme la *zone pellucide* (Fig. 2.18C). Tandis que la croissance du follicule se poursuit, les cellules de la thèque folliculaire se différencient en une couche interne de cellules sécrétoires, la *thèque interne*, et une couche externe de tissu conjonctif riche en cellules de type fibroblastique, la *thèque externe*. Les cellules folliculaires émettent des expansions digitiformes qui traversent la zone pellucide et vont rentrer en contact avec les microvillosités de la membrane plasmique de l'ovocyte. On pense que ces expansions jouent un rôle important dans les échanges des cellules folliculaires vers l'ovocyte.

Au fur et à mesure du développement du follicule, des espaces liquidiens apparaissent entre les cellules de la *granulosa*, qui vont ensuite confluer pour former l'*antrum* ou *cavité folliculaire*. C'est le stade de *follicule antral* (ou secondaire). Initialement en forme de croissant, cette cavité se dilate considérablement (Fig. 2.19). Les cellules de la granulosa entourant l'ovocyte restent intactes et forment le *cumulus oophorus*. À maturité, juste avant l'ovulation, le *follicule*, qui peut atteindre 25 mm de diamètre ou plus, est entouré de la thèque interne, richement vascularisée, constituée de cellules ayant les caractéristiques des cellules sécrétrices d'hormones stéroïdes, et de la thèque externe, qui s'associe progressivement au stroma ovarien (Fig. 2.19). Le liquide s'accumule de manière telle que, juste avant l'ovulation, les follicules sont très dilatés et sont appelés *follicules matures* ou *follicules tertiaire* ou *de De Graaf* (Fig. 2.19B). Le stade antral est le plus long alors que le stade de follicule de De Graaf ne survient que 37 heures environ avant l'ovulation.

À chaque cycle ovarien, un certain nombre de follicules commence à se développer mais, habituellement, un seul arrive à maturité. Les autres dégénèrent et deviennent atrétiques. Quand le follicule antral (secondaire) est mur, un pic d'*hormone lutéinisante* (LH) induit le démarrage de la phase pré-ovulatoire. La méiose I reprend dans l'ovocyte. Cette division conduit à la formation de deux cellules filles de taille inégale mais contenant chacune 23 chromosomes ayant répliqué leur ADN (Fig. 2.20A, B). L'une, l'*ovocyte de deuxième ordre*, reçoit l'essentiel du cytoplasme ; l'autre, le *premier globule polaire*, n'en reçoit pratiquement pas. Ce premier globule polaire est situé entre la zone pellucide et la membrane cytoplasmique de l'ovocyte de deuxième ordre dans l'espace périvitellin (Fig. 2.20B). L'ovocyte entre alors en phase de méiose II et s'arrête au stade métaphase environ 3 heures avant l'ovulation. La seconde division de maturation ne se termine que si l'ovule est fécondé ; sinon, l'ovocyte dégénère, 24 heures environ après l'ovulation. Le premier globule polaire peut subir aussi une seconde division (Fig. 2.20C).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

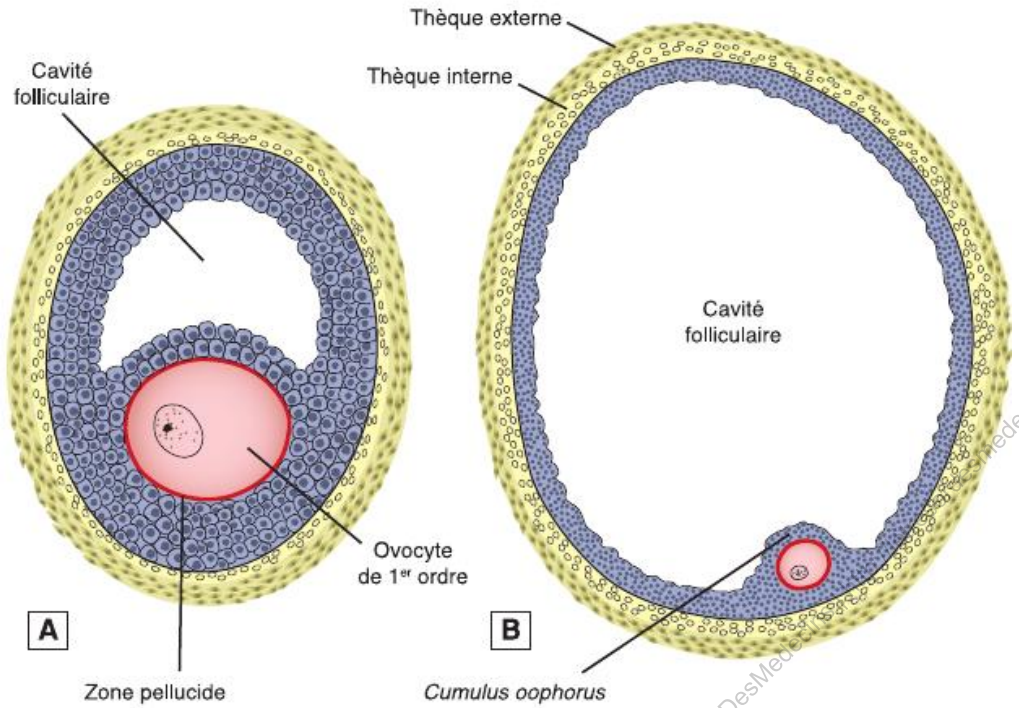


Figure 2.19 / Follicule antral (secondaire) en cours de maturation. **A.** L'ovocyte, entouré de la zone pellucide, a une situation excentrée ; la cavité folliculaire s'est développée par confluence des espaces intercellulaires. Remarquer la disposition des cellules de la thèque interne et de la thèque externe. **B.** Follicule mûr de De Graaf. La cavité s'est considérablement agrandie ; elle est remplie de liquide folliculaire et est entourée par quelques couches de cellules folliculaires. L'ovocyte repose au sein d'un massif de cellules folliculaires : le *cumulus oophorus*.

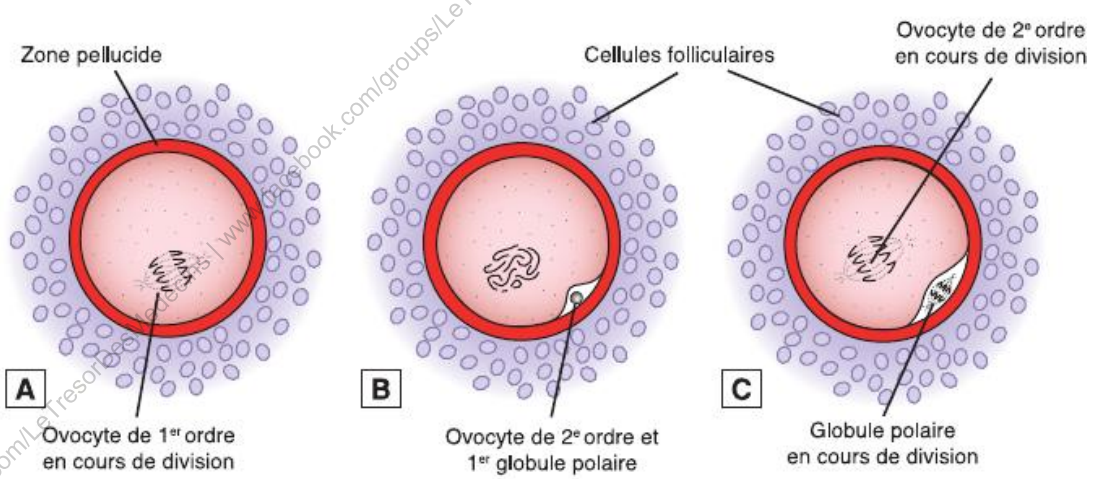


Figure 2.20 / Maturation de l'ovocyte. **A.** Ovocyte de premier ordre montrant le fuseau de division méiotique. **B.** Ovocyte de deuxième ordre et premier globule polaire. Remarquer qu'il n'y a pas de membrane nucléaire. **C.** Ovocyte de deuxième ordre montrant le fuseau de la deuxième division méiotique. Le premier globule polaire se divise également.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |
| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Spermatogenèse

La maturation des spermatozoïdes commence à la puberté

La *spermatogenèse*, qui commence à la puberté, correspond à l'ensemble des événements qui aboutissent à la transformation des *spermatogonies* en *spermatozoïdes*. À la naissance, les gonocytes sont reconnaissables dans les cordons sexuels du testicule sous forme de grandes cellules claires entourées par des cellules de soutien (Fig. 2.21A). Ces cellules de soutien, qui proviennent de l'épithélium de surface de la glande comme les cellules folliculaires, correspondent aux *cellules de Sertoli* (Fig. 2.21B).

Peu avant la puberté, les cordons sexuels se creusent d'une lumière et deviennent les *tubes séminifères*. Vers la même période, les gonocytes donnent naissance aux spermatogonies. À intervalles réguliers, des cellules naissent de cette population de réserve pour donner les *spermatogonies de type A*. Leur production signe le début de la spermatogenèse. Les spermatogonies de type A se divisent plusieurs fois par mitose de manière clonale. Leur dernière division donne naissance aux *spermatogonies de type B* qui se divisent à nouveau pour donner naissance aux *spermatocytes de premier ordre* (Fig. 2.21B et 2.22). Ces spermatocytes de premier ordre entrent alors dans une longue prophase de méiose I (22 jours), dont la fin rapide conduit à la formation de *spermatocytes de second ordre*. La seconde division méiotique commence aussitôt pour donner naissance aux *spermatides* (Fig. 2.21B à 2.23) qui contiennent un nombre haploïde de chromosomes. Pendant toute cette évolution (à partir du moment où les spermatogonies de type A quittent la population de cellules souches jusqu'au moment où se forment les spermatides), la séparation cellulaire à la fin de la division est incomplète : les générations successives de cellules demeurent reliées par des ponts cytoplasmiques. Ainsi, la descendance d'une seule spermatogonie de type A forme un clone de

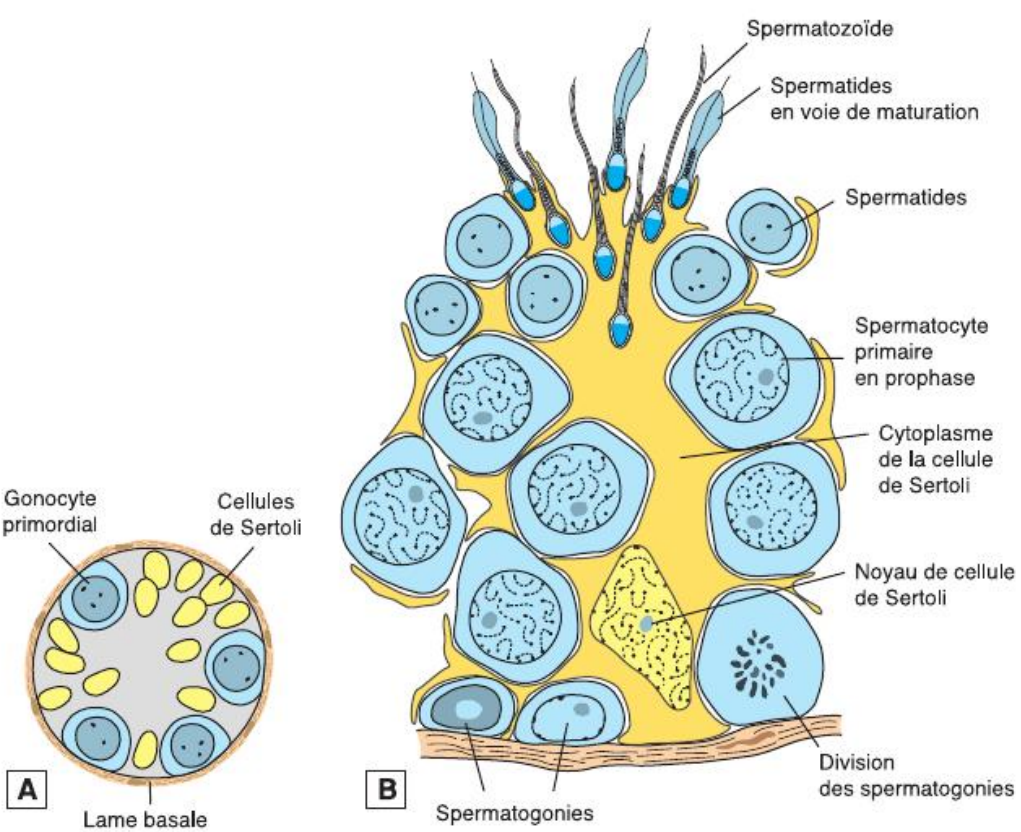


Figure 2.21 / A. Coupe transversale d'un cordon testiculaire de nouveau-né montrant les cellules germinales primordiales et les cellules de Sertoli (cellules de soutien). **B.** Coupe transversale d'un tube séminifère à la puberté. Noter les différents stades de la spermatogenèse et les spermatozoïdes en formation entourés par les expansions du cytoplasme de la cellule de Sertoli.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

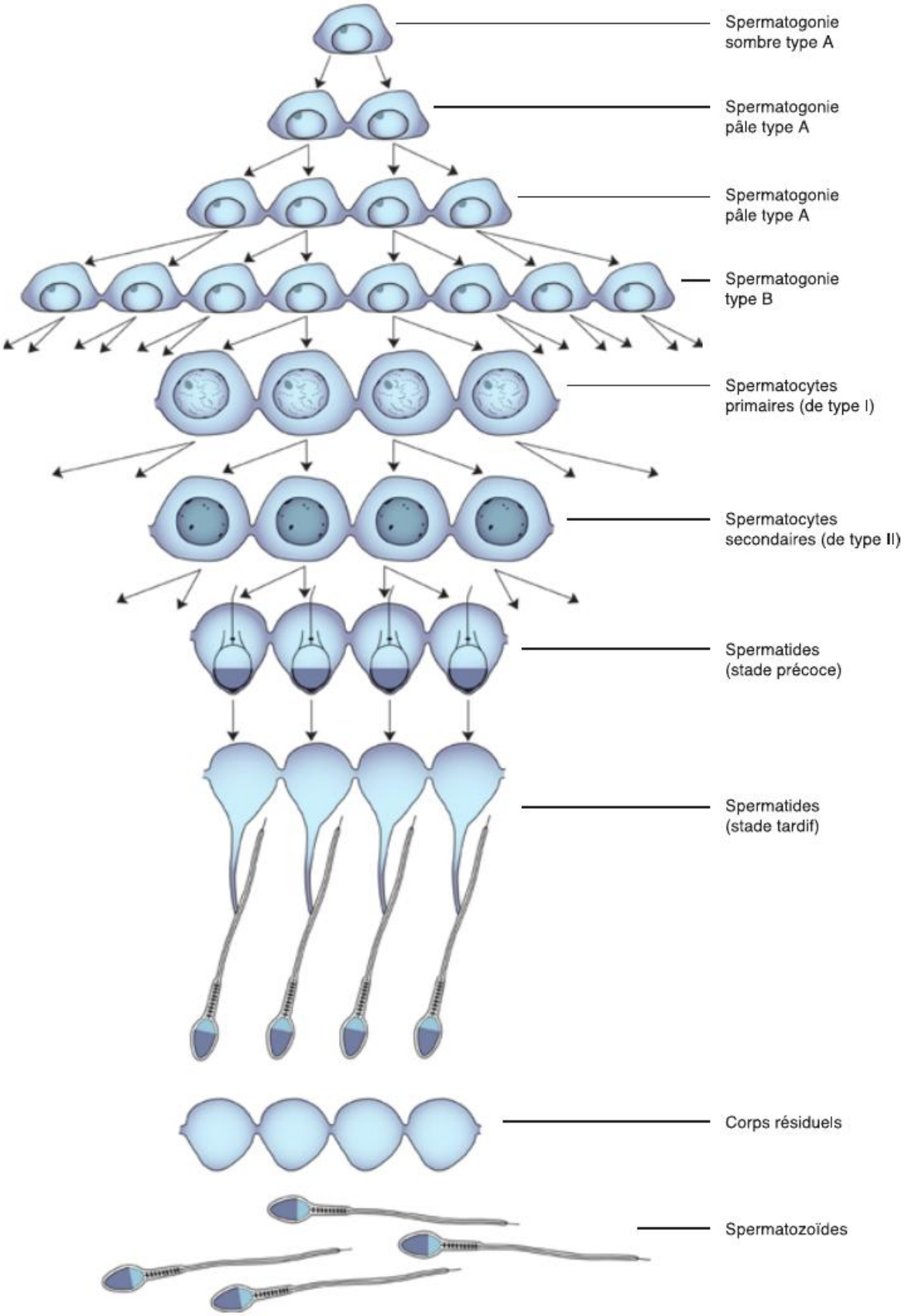


Figure 2.22 / Dessin illustrant la spermatogenèse. Les spermatogonies de type A dérivées des gonocytes primordiaux représentent les premières cellules engagées dans la spermatogenèse. Des clones de cellules s'établissent et des ponts cytoplasmiques intercellulaires restent présents jusqu'au stade où les spermatozoïdes libres se séparent des corps résiduels. Dans la réalité, le nombre de cellules interconnectées est bien plus grand que ne le montre la figure.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

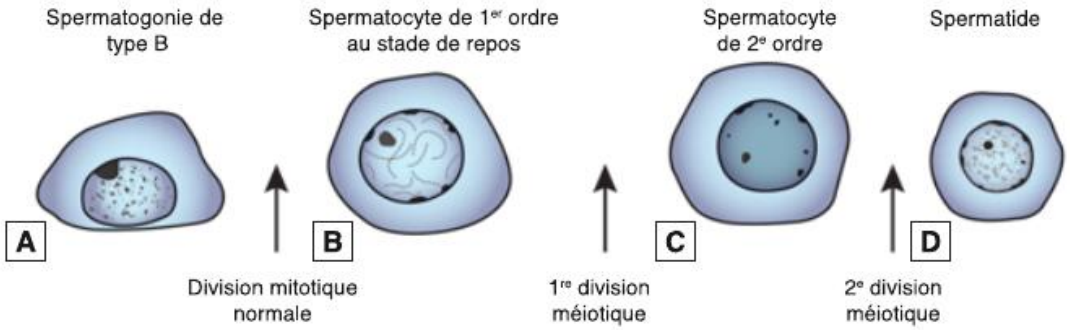


Figure 2.23 / Les divisions au cours de la spermatogenèse chez l'homme.

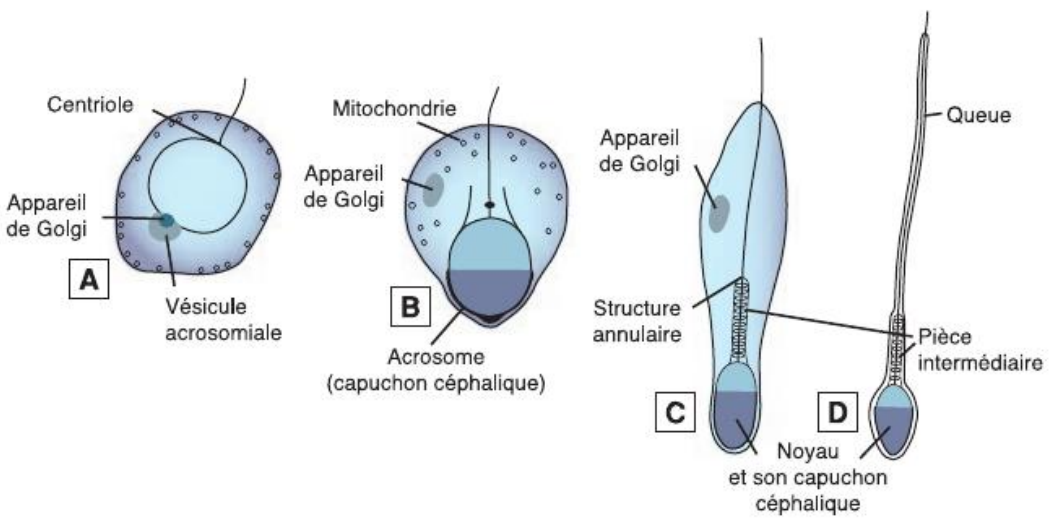


Figure 2.24 / Les stades importants de la transformation de la spermatide en spermatozoïde chez l'homme.

cellules qui demeurent en contact les unes avec les autres pendant toute la différenciation (Fig. 2.22). De plus, les spermatogonies et spermatides restent pendant tout leur développement profondément enchâssées dans les replis du cytoplasme des cellules de Sertoli (Fig. 2.21B). De la sorte, les cellules de Sertoli assurent soutien, micro-environnement et nutrition des cellules germinales au cours de leur maturation. Elles contribuent à la libération des spermatozoïdes matures.

La régulation hormonale de la spermatogenèse fait intervenir la LH hypophysaire (hormone lutéinisante). LH se fixe sur des récepteurs au niveau des cellules de Leydig et stimule la sécrétion de testostérone, laquelle agit sur les cellules de Sertoli et provoque la spermatogenèse. L'*hormone folliculostimulante* (FSH) est également essentielle parce que son action sur les cellules de Sertoli stimule la sécrétion du fluide testiculaire et la synthèse des récepteurs aux androgènes.

Spermiogenèse

La *spermiogenèse* correspond aux transformations de la spermatide en spermatozoïde. Ces modifications sont les suivantes :

- formation de l'*acrosome*, qui recouvre la moitié de la surface du noyau et contient en particulier les enzymes nécessaires à la pénétration dans l'ovule pour la fécondation (Fig. 2.24) ;
- condensation du noyau ;
- formation du collet, de la pièce intermédiaire et de la queue (flagelle) ;
- élimination de la plus grande partie du cytoplasme sous forme de corps résiduels, qui seront phagocytés par les cellules de Sertoli.

Chez l'homme, le temps nécessaire à la transformation des spermatogonies en spermatozoïdes est de 74 jours environ, et 300 millions de spermatozoïdes sont produits chaque jour.

Leur formation achevée, les spermatozoïdes pénètrent dans la lumière des tubes séminifères.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

De là, ils sont acheminés vers l'épididyme, sous l'influence d'éléments contractiles de la paroi des tubes séminifères. Peu mobiles initialement, les spermatozoïdes acquièrent leur pleine mobilité dans l'épididyme.

Applications cliniques

Anomalies des gamètes

Dans l'espèce humaine, comme chez de nombreux mammifères, il arrive qu'un follicule contienne 2 ou 3 ovocytes de premier ordre facilement reconnaissables (Fig. 2.25A). Bien que l'on pense qu'ils puissent donner lieu à des grossesses gémellaires ou des triplés, de tels ovocytes dégénèrent habituellement avant d'atteindre la maturité. Exceptionnellement, un ovocyte de premier ordre peut contenir 2 ou même 3 noyaux (Fig. 2.25B). Dans ce cas, il dégénère toujours.

Contrairement aux ovocytes anormaux, les spermatozoïdes anormaux se rencontrent fréquemment, et jusqu'à 10 % des spermatozoïdes présentent des anomalies morphologiques. Les anomalies sont variables et peuvent affecter la tête ou la queue du spermatozoïde ; il peut s'agir de spermatozoïdes géants ou très petits, parfois même de spermatozoïdes bifides (Fig. 2.25C). Les spermatozoïdes avec des anomalies morphologiques ont une mobilité anormale et sont probablement non fécondants.

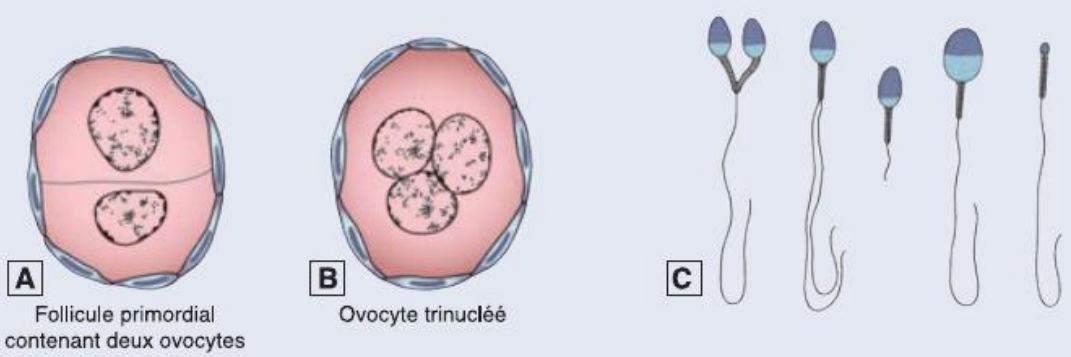


Figure 2.25 / Schémas de cellules germinales anormales dans les deux sexes. **A.** Follicule primordial contenant deux ovocytes. **B.** Ovocyte à trois noyaux. **C.** Exemples de spermatozoïdes anormaux.

RÉSUMÉ

Les gonocytes primordiaux (*cellules germinales primordiales*) sont issus de l'épiblaste au cours de la gastrulation ; ils apparaissent dans la paroi du lécithocèle à la 4e semaine puis migrent vers la gonade indifférenciée (Fig. 2.1), qu'ils atteignent à la fin de la 5e semaine. En vue de la fécondation, les cellules germinales subissent dans les deux sexes un certain nombre de modifications chromosomiques et morphologiques qui constituent la *gamétogenèse*, et qui incluent la *méiose* et des phénomènes de *cytodifférenciation*. Au cours de la première division méiotique, les *chromosomes homologues* s'apparient et *échangent du matériel génétique*. Au cours de la deuxième division méiotique, il n'y a pas de réplication de l'ADN, si bien que chaque cellule qui en résulte est pourvue d'un nombre *haploïde* de chromosomes et d'un capital d'ADN réduit de moitié par rapport à une cellule somatique normale (Fig. 2.4). De la sorte, les gamètes mâle et femelle une fois formés comportent 22 + X chromosomes (gamète mâle ou femelle) ou 22 + Y (gamète mâle).

Les malformations congénitales peuvent résulter d'*anomalies de nombre* ou *de structure* des chromo-

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

somes ou encore de *mutations géniques*. Environ 10 % des malformations majeures proviennent d'anomalies chromosomiques et 8 % de mutations géniques. Les *trisomies* (un chromosome supplémentaire) et les *monosomies* (perte d'un chromosome) surviennent au cours de la mitose ou de la méiose. Au cours de la méiose normale, les chromosomes homologues s'apparient puis se séparent. En l'absence de séparation (*non-disjonction*), une des cellules filles reçoit trop de chromosomes et l'autre trop peu (Fig. 2.6). La fréquence des anomalies chromosomiques de nombre s'accroît chez l'enfant avec l'âge de la mère, particulièrement au-delà de 35 ans. Les anomalies de structure des chromosomes consistent en *macrodélétions* (comme dans le *syndrome du cri du chat*) ou en *microdélétions*. Les microdélétions, portant sur des gènes contigus, sont à l'origine de certains syndromes comme le *syndrome d'Angelman* (délétion maternelle, chromosome 15q11-15q13) ou le *syndrome de Prader-Willi* (délétion paternelle, chromosome 15q11-15q13). Comme ces syndromes dépendent de la provenance paternelle ou maternelle de l'anomalie génétique, ils constituent des exemples d'*empreinte génomique*. Les mutations géniques peuvent être *dominantes* (il suffit qu'un seul gène d'une paire d'allèles soit mutant pour produire la malformation) ou *récessives* (les deux gènes d'une paire d'allèles doivent avoir muté). Des mutations de gènes impliqués dans le développement sont responsables de nombreuses malformations.

Les techniques de *diagnostic cytogénétique* pour identifier les anomalies génétiques incluent le *caryotype classique* pour déterminer le nombre de chromosome et les *techniques de bandes en haute résolution* pour la recherche d'anomalies de structure, y compris la recherche de microdélétions. L'*hybridation in situ fluorescente* (FISH) utilise des sondes ADN pour identifier des chromosomes entiers ou des régions spécifiques de chromosomes pour repérer délétions, translocations et anomalies de ploïdie. Les techniques de puces à ADN (*microarrays*) utilisent de courtes séquences d'ADN fixées sur des puces comme des sondes pour repérer des mutations et des changements dans le niveau d'expression d'un gène donné. *Le séquençage de l'exome* permet l'identification des régions codant pour des protéines dans l'ADN (environ 1 % de l'ADN total), pour identifier des mutations et des polymorphismes responsables d'anomalies congénitales et de maladies. Ce type de technique est efficace et accessible financièrement par rapport aux techniques de séquençage du génome entier.

La différenciation du gonocyte en gamète à maturité constitue dans le sexe féminin l'*ovogenèse*. Elle débute *avant la naissance*. Dans le sexe masculin, c'est la *spermatogenèse*, qui commence *à la puberté*. Dans le sexe féminin, le gonocyte se différencie en *ovogonie*. Après plusieurs mitoses, un certain nombre d'ovogonies commencent leur première division méiotique qu'elles bloquent en prophase pour se différencier en *ovocytes de premier ordre*. Au 7e mois, la plupart des ovogonies sont atrétiques. Seuls, les ovocytes de premier ordre persistent ; la plupart d'entre eux sont entourés d'une couronne de *cellules folliculaires* dérivées de l'épithélium de surface (Fig. 2.17). À la puberté, un certain nombre de *follicules primordiaux* commencent leur maturation lors de chaque cycle ovarien. Environ 15 à 20 d'entre eux commencent leur maturation chaque début de cycle ; au cours de cette maturation, trois stades se succèdent :

- follicule primaire ou pré-antral ;
- follicule antral ;
- follicule mature préovulatoire (de De Graaf).

L'ovocyte de premier ordre reste en prophase de première division méiotique jusqu'à ce que le follicule antral évolue à maturation. Au dernier stade, sous l'effet d'une décharge de *LH*, la méiose reprend son cours et donne un ovocyte de deuxième ordre ainsi qu'un globule polaire. Dès lors, commence la deuxième division méiotique qui s'arrête au stade de métaphase environ 3 heures avant l'ovulation ; cette division ne reprendra qu'en cas de fécondation.

Le gonocyte mâle demeure quiescent jusqu'à la puberté et ne commence à se différencier en *spermatogonie* qu'à partir de cette période. Ces cellules souches donnent naissance par mitose aux *spermatocytes de premier ordre* qui, après deux divisions méiotiques, vont produire chacun quatre *spermatides* (Fig. 2.5). Ces spermatides subissent par la suite une série de modifications (*spermiogenèse*) (Fig. 2.24) : formation de l'acrosome, condensation du noyau, formation du collet, de la pièce intermédiaire et de la queue, et disparition de la majeure partie du cytoplasme. La formation du spermatozoïde à partir de la spermatogonie nécessite 74 jours environ.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

QUESTIONS PRATIQUES

1 ● Quelle est la principale cause d'anomalie de nombre des chromosomes ? Donner un exemple clinique de pathologie impliquant un nombre anormal de chromosomes.

2 ● Quelles sont les principales anomalies chromosomiques en dehors des anomalies numériques ?

3 ● Qu'est-ce qu'une anomalie en mosaïque ? Expliquer son mécanisme de survenue.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 3

Première semaine du développement (de l'ovulation à l'implantation)

CYCLE OVARIEN

À partir de la puberté, il y a chez la femme, un cycle mensuel régulier. Ce cycle, que l'on appelle le *cycle menstruel*, est contrôlé par l'hypothalamus. Sous l'effet du GnRH (*gonadotropin releasing hormone*), une hormone produite par l'hypothalamus, l'antéhypophyse sécrète des *gonadotrophines*. Ces hormones, l'*hormone folliculostimulante* (FSH) et l'hormone *lutéinisante* (LH), assurent la stimulation et le contrôle des modifications cycliques de l'ovaire.

Au début de chaque cycle ovarien, un certain nombre de follicules primaires (15 à 20 environ) commencent à se développer sous l'influence de la FSH. L'hormone n'est pas nécessaire à la transformation des follicules primordiaux en follicules primaires mais la survie de ces follicules primaires en dépend et sans FSH, ils deviennent atrétiques. Ainsi, la FSH permet le développement de 15 à 20 de ces cellules provenant d'un groupe de follicules primaires se formant continuellement (Fig. 3.1 et 3.2). Dans des conditions normales, un seul de ces follicules atteindra la maturité, et il en résultera la ponte d'un seul ovocyte ; les autres dégénèrent et deviennent atrétiques. Lors du cycle suivant, un autre groupe de follicules va commencer à se développer, et à nouveau un seul atteindra la maturité. De ce fait, la majorité des follicules sont voués à dégénérer sans atteindre leur pleine maturité. Lorsqu'un follicule dégénère, l'ovocyte et les cellules folliculaires qui l'entourent disparaissent et sont remplacés par un tissu conjonctif qui forme un *follicule atrétique*. FSH stimule également la maturation des cellules *folliculaires* qui entourent l'ovocyte (la *granulosa*). En même temps, la prolifération de ces cellules est contrôlée par le GDF-9 (facteur 9 de croissance et de différenciation), un membre de la famille des TGF-β (facteurs β de croissance et transformation). Les cellules de la granulosa et de la thèque interne produisent des œstrogènes en collaboration : les cellules de la thèque interne produisent de l'androstènedione et de la testostérone, et les cellules de la granulosa convertissent ces hormones en œstrone et en 17β-œstradiol. La production de ces œstrogènes a pour conséquence :

- de déclencher la phase folliculaire ou *proliférative* de l'endomètre ;
- de diminuer la viscosité de la glaire cervicale, permettant le passage des spermatozoïdes ;
- de stimuler la sécrétion hypophysaire de LH.

Au milieu du cycle, il y a un pic de sécrétion de LH qui a pour effet :

- d'élever la concentration des facteurs de maturation déclenchant la reprise des méioses ovocytaires (fin de la première division méiotique et début de la seconde) ;

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

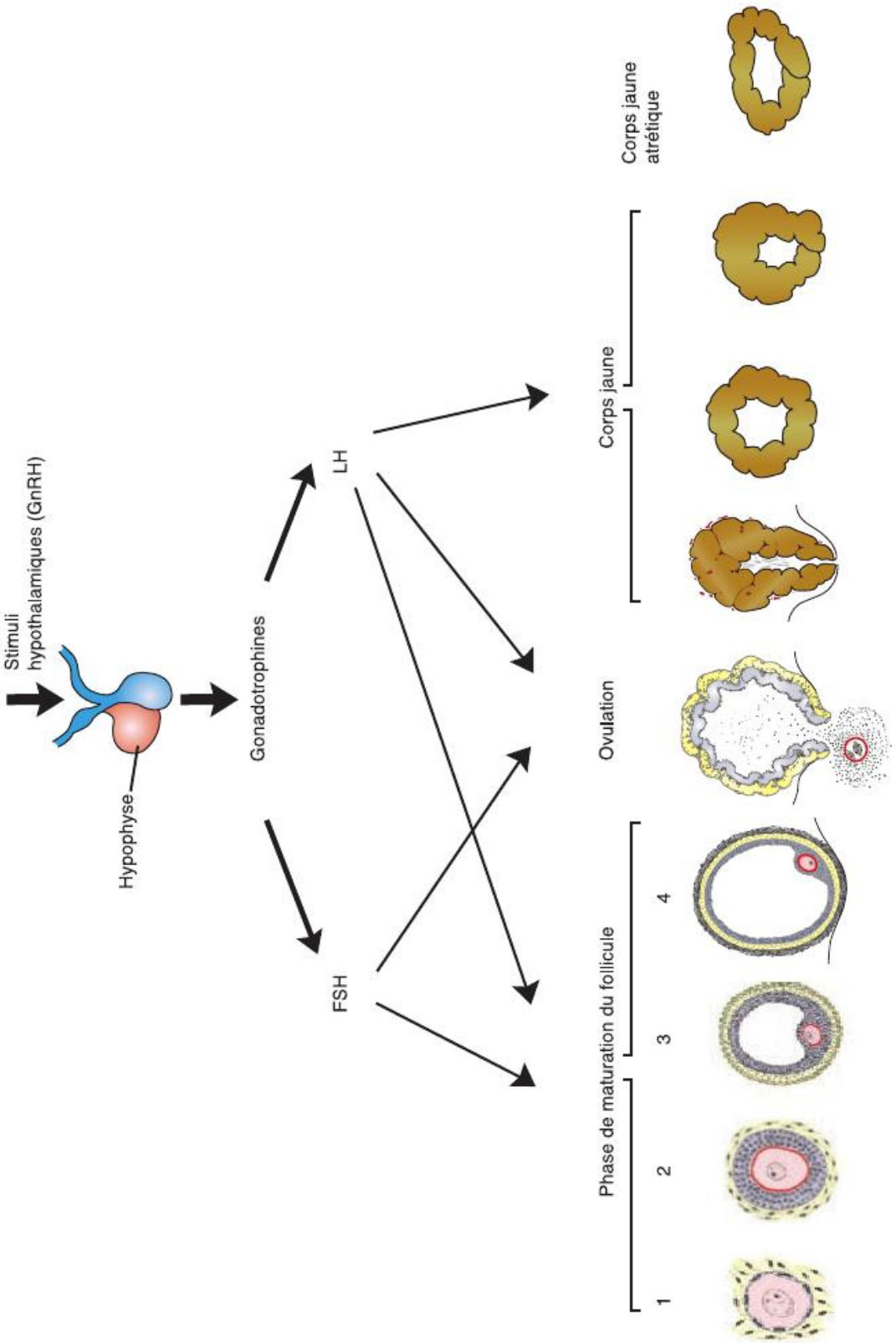


Figure 3.1 / Schéma montrant le rôle de l'hypothalamus et de l'hypophyse dans la régulation du cycle ovarien. Sous l'influence du GnRH provenant de l'hypothalamus, l'hypophyse libère les gonadotrophines, FSH et LH. La croissance des follicules est stimulée par FSH et leur maturation par FSH associée à LH. L'ovulation survient à la suite d'un pic important de LH. LH favorise aussi le développement du corps jaune. **1** : follicule primordial ; **2** : follicule primaire en croissance ; **3** : follicule cavitaire (antral) ; **4** : follicule mûr (de De Graaf).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

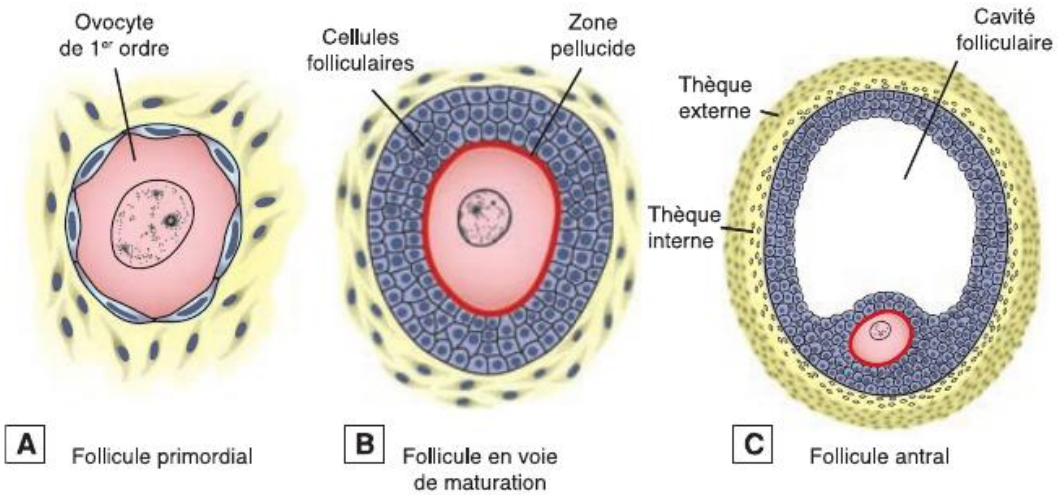


Figure 3.2 / A. Follicule primordial. **B.** Follicule primaire en croissance. **C.** Follicule antral. Chaque jour à partir des follicules primordiaux (**A**), des follicules primaires se développent indépendamment de FSH. Au cours de la progression du cycle, FSH recrute certains de ces follicules en croissance pour leur transformation en follicules antraux (**C**). Durant les derniers jours de maturation des follicules antraux, les œstrogènes produits par les cellules folliculaires et thécales stimulent la production de LH par l'hypophyse (Fig. 3.1), et cette hormone transforme le follicule en follicule de De Graaf avec la fin de la méiose I et l'entrée en méiose II, qui est bloquée en métaphase environ 3 heures avant l'ovulation.

- de stimuler la sécrétion de progestérone par les cellules folliculaires du stroma (*lutéinisation*) ;
- de déclencher la rupture du follicule et l'ovulation.

Ovulation

Dans les jours qui précèdent immédiatement l'ovulation, sous l'influence de FSH et de LH, le follicule antral subit une croissance rapide pour devenir un follicule mature (follicule de De Graaf) ; il peut alors atteindre un diamètre d'environ 25 mm. En phase avec l'évolution finale du follicule antral, l'augmentation brutale de LH provoque la fin de méiose I de l'ovocyte associée à la maturation finale de l'ovocyte en phase pré-ovulatoire. La méiose II débute alors mais l'ovocyte reste bloqué en métaphase environ 3 heures avant l'ovulation. Simultanément, à la surface de l'ovaire, apparaît une petite surélévation centrée par un point avasculaire, dénommé *stigma*. La forte concentration de LH stimule une collagénase qui provoque la digestion des fibres de collagène entourant le follicule. Les niveaux de prostaglandines augmentent aussi en réponse au pic de LH et provoquent une contraction localisée des fibres musculaires lisses présentes au niveau de la paroi de l'ovaire. Ces contractions entraînent l'expulsion de l'ovocyte qui, avec quelques cellules de la granulosa de la région du *cumulus oophorus*, est libéré hors de l'ovaire : c'est l'*ovulation* (Fig. 3.3). Quelques cellules du *cumulus oophorus* se disposent autour de la zone pellucide pour former la *corona radiata* (Fig. 3.3B à 3.6).

Applications cliniques

Ovulation

L'ovulation s'accompagne d'une légère *élévation de la température* corporelle, qui est un paramètre permettant d'en préciser la date pour des couples, que ce soit en vue d'une grossesse ou au contraire pour éviter une période fécondante. Au moment de l'ovulation, certaines femmes peuvent ressentir des douleurs abdominales transitoires.

L'absence d'ovulation peut résulter d'un taux sanguin insuffisant de gonadotrophines. Dans ces conditions, l'administration de médicaments stimulant la sécrétion de ces hormones et donc l'ovulation est possible et efficace, mais elle peut entraîner des ovulations multiples, avec un risque de grossesse multiple de 10 fois supérieur à la normale.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

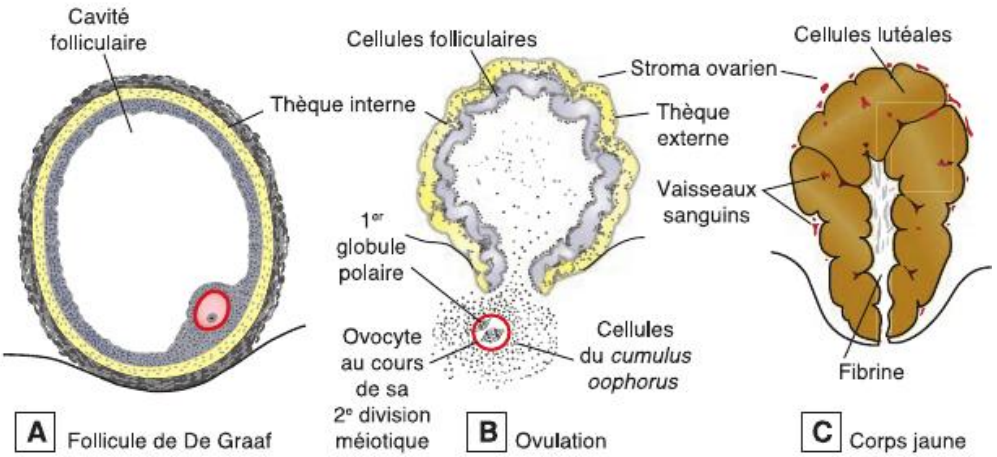


Figure 3.3 / **A.** Le follicule de Graaf juste avant sa rupture, faisant saillie à la surface de l'ovaire. **B.** Ovulation. L'ovocyte, en métaphase de deuxième division méiotique, est expulsé de l'ovaire, en même temps qu'un grand nombre de cellules du *cumulus oophorus*. Les cellules folliculaires qui demeurent à l'intérieur du follicule rétracté se différencient rapidement en cellules lutéales. **C.** Corps jaune. Remarquer la grande taille du corps jaune due à l'hypertrophie de cellules lutéales et l'accumulation massive de lipides dans la granulosa et la thèque interne. La cavité folliculaire résiduelle est remplie de fibrine.

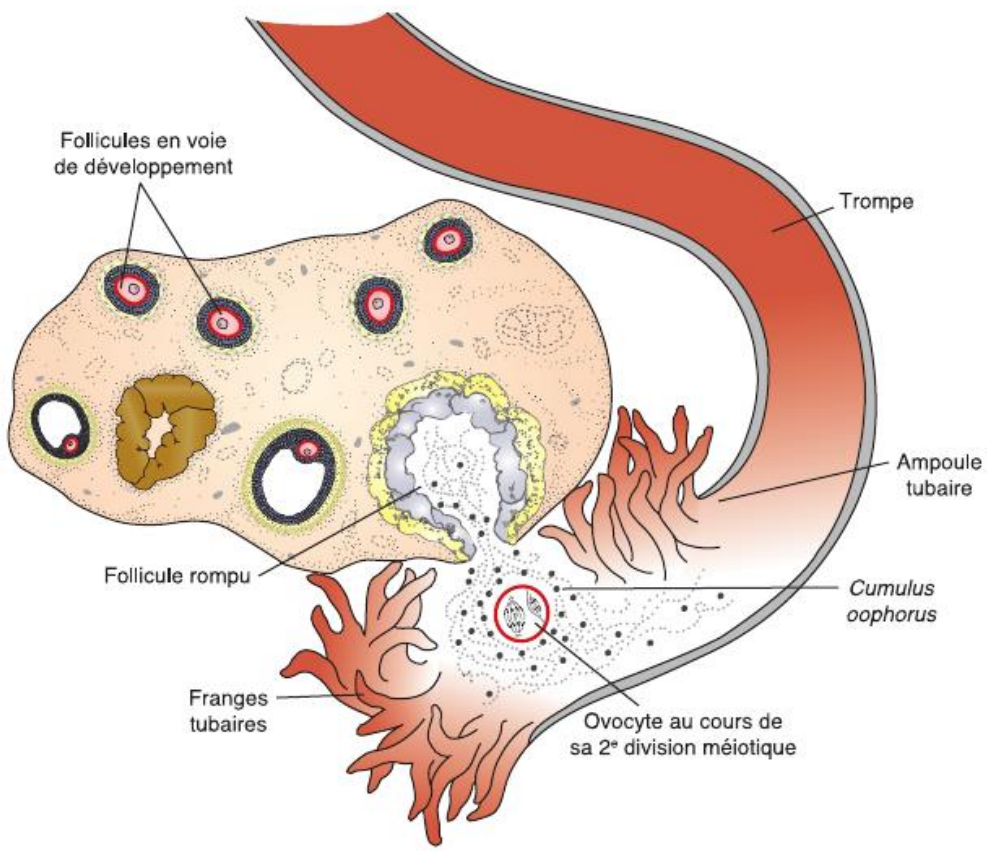
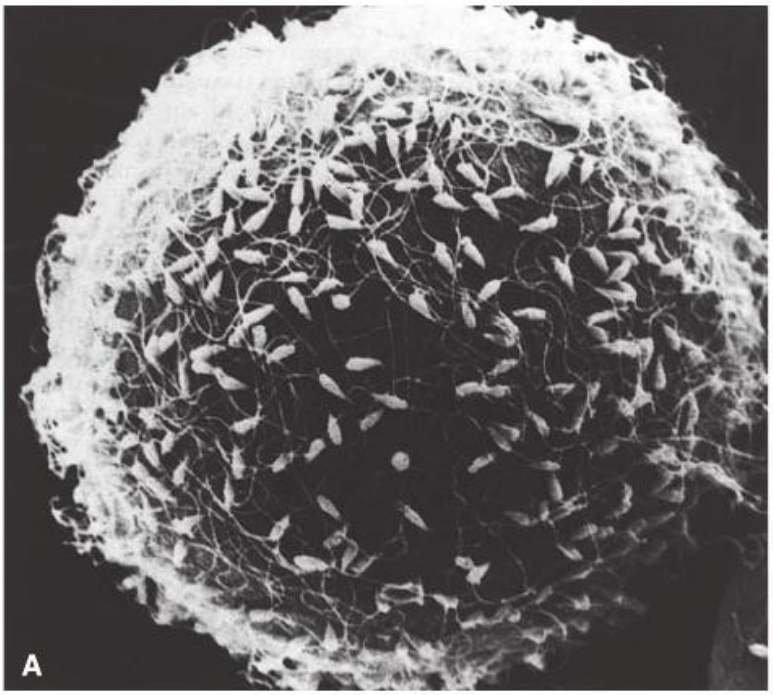


Figure 3.4 / Rapports du pavillon de la trompe avec l'ovaire. Au cours de l'ovulation, le pavillon récupère l'ovocyte depuis le follicule en train de se rompre et l'envoie dans la trompe.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |



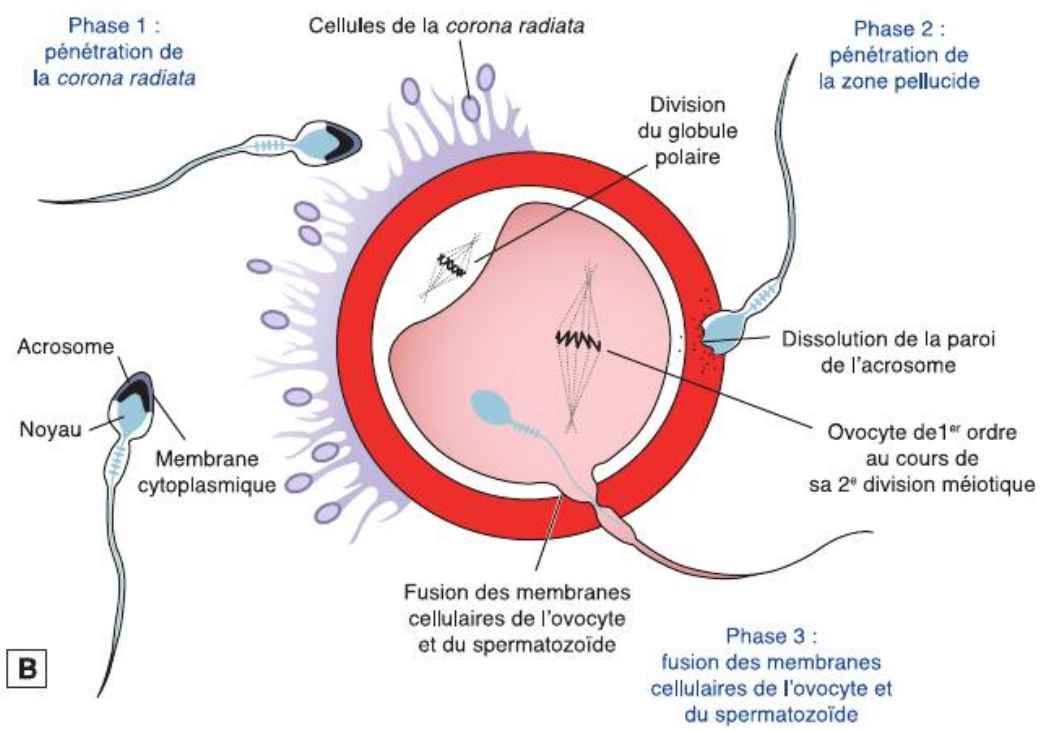


Figure 3.5 / A. Microphotographie au microscope électronique à balayage de spermatozoïdes se fixant à la zone pellucide. **B.** Schéma des trois phases de la pénétration de l'ovocyte. Au cours de la 1re phase, le spermatozoïde franchit la barrière de la *corona radiata* ; au cours de la 2e phase, un ou plusieurs spermatozoïdes pénètrent dans la zone pellucide ; au cours de la 3e phase, un seul spermatozoïde pénètre à travers la membrane plasmique de l'ovocyte ; c'est à ce moment qu'il perd lui aussi sa membrane. À gauche, spermatozoïde normal avec son capuchon céphalique.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

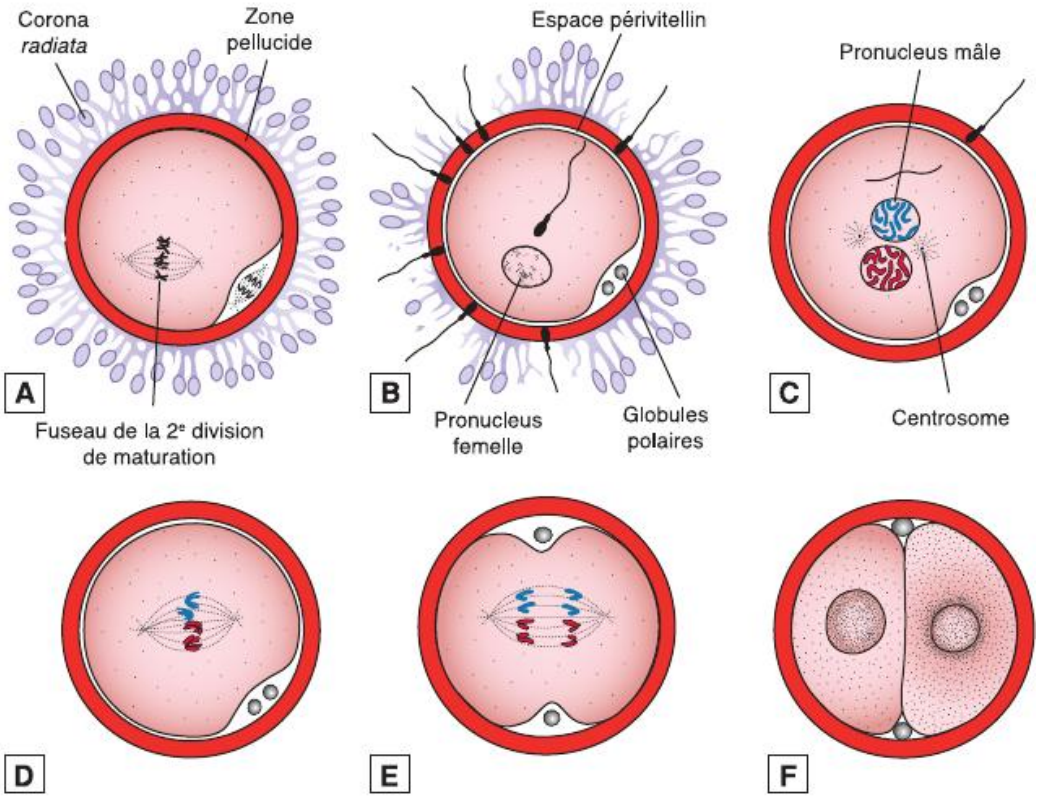


Figure 3.6 / A. L'ovocyte immédiatement après l'ovulation, montrant le fuseau de la seconde division méiotique. **B.** Un spermatozoïde a pénétré dans l'ovocyte qui a terminé sa deuxième division de maturation. Les chromosomes de l'ovule sont disposés dans un noyau d'aspect vésiculaire : le pronucleus femelle. Les têtes de plusieurs spermatozoïdes sont fixées dans la zone pellucide. **C.** Stade des deux pronuclei mâle et femelle. **D et E.** Les chromosomes sont positionnés sur le fuseau, se clivent longitudinalement et migrent vers les pôles opposés. **F.** Stade 2 blastomères.

● Corps jaune

Après l'ovulation, la paroi du follicule rompu s'affaisse. Les cellules folliculaires restantes ainsi que les cellules de la thèque interne sont envahies par les vaisseaux avoisinants. Dès lors, les cellules folliculaires s'hypertrophient, deviennent polyédriques et, sous l'influence de la LH, se chargent d'un pigment jaunâtre. Ces modifications caractérisent les *cellules lutéales* (Fig. 3.3C) constituant le *corps jaune* qui sécrète des œstrogènes et de la *progestérone*. L'effet combiné des deux hormones amène la muqueuse utérine à son *stade progestatif* ou *sécrétoire*, la préparant à l'implantation de l'œuf.

● Transport de l'ovocyte

Peu avant l'ovulation, les franges de la trompe viennent recouvrir la surface de l'ovaire, et la trompe elle-même est le siège de contractions rythmiques. On pense que l'ovocyte, entouré de cellules de la granulosa formant le *cumulus oophorus* (Fig. 3.3B et 3.4), est happé par la trompe grâce aux mouvements des franges tubaires et aux mouvements des cils vibratiles de l'épithélium tubaire. Lorsque l'ovocyte arrive dans la trompe, les cellules du *cumulus oophorus* se détachent en perdant les prolongements cytoplasmiques qui les reliaient à la zone pellucide et perdent contact avec l'ovocyte.

Une fois parvenu dans la trompe de Fallope, l'ovocyte est déplacé en direction de la lumière utérine par les contractions péristaltiques de la paroi tubaire et par les cils de la muqueuse. La vitesse de transport varie avec l'état hormonal, pendant et après l'ovulation, mais dans l'espèce humaine l'ovocyte fécondé atteint la lumière utérine dans un délai d'environ 3 ou 4 jours.

● *Corpus albicans*

En l'absence de fécondation, le corps jaune atteint son développement maximal vers le 9e jour après l'ovulation. Il est alors facilement reconnaissable sous forme d'une tache jaunâtre à la surface

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

de l'ovaire. Puis le corps jaune diminue rapidement de taille sous l'effet de la dégénérescence des cellules lutéales ; c'est la *lutéolyse*. Il se transforme en une masse de tissu fibreux cicatriciel, le *corpus albicans*. Simultanément, la sécrétion de progestérone diminue, déclenchant l'hémorragie menstruelle. Si l'ovule est fécondé, la dégénérescence du corps jaune est inhibée par une hormone gonadotrope, *l'hormone gonadotrophine chorionique* (*human chorionic gonadotrophin*, ou hCG), sécrétée par le syncytiotrophoblaste de l'embryon en développement. Le corps jaune continue à grossir ; il forme le *corps jaune de grossesse*. Vers la fin du 3e mois, ce corps jaune peut atteindre un tiers ou la moitié de la taille totale de l'ovaire. Les cellules lutéales du corps jaune continuent à sécréter la progestérone jusqu'à la fin du 4e mois ; ensuite, elles régressent lentement, le relais de la sécrétion de progestérone étant pris par les cellules trophoblastiques placentaires pour maintenir la grossesse. Si on doit enlever un corps jaune de grossesse avant le 4e mois, cela entraîne habituellement une fausse couche.

FÉCONDATION

La fécondation, processus de fusion des gamètes, s'effectue dans l'*ampoule tubaire*, partie élargie de la trompe au voisinage de l'ovaire (Fig. 3.4). La survie des spermatozoïdes dans les voies génitales féminines est de quelques jours.

Seul 1 % des spermatozoïdes déposés dans le vagin atteint le col utérin où ils peuvent survivre quelques heures. La progression des spermatozoïdes se poursuit dans l'utérus, puis dans les trompes utérines. Cette ascension est due pour l'essentiel aux contractions musculaires de l'utérus et des trompes et est aidée de manière mineure par les mouvements propres des spermatozoïdes. Le trajet du col utérin jusqu'à la trompe peut prendre 30 minutes ou durer jusqu'à 6 jours. À partir de l'isthme, la mobilité des spermatozoïdes diminue, ils cessent leur migration. Lors de l'ovulation, ils redeviennent très mobiles, sans doute grâce à des facteurs chimiotactiques provenant du *cumulus oophorus*. Ils se déplacent alors activement dans l'ampoule tubaire où a lieu la fécondation. Au moment de leur pénétration dans le tractus génital féminin, les spermatozoïdes ne sont pas immédiatement aptes à la fécondation. Pour cela, ils doivent subir deux transformations : la *capacitation* et la *réaction acrosomique*.

La *capacitation* est un temps de conditionnement dans le tractus génital féminin. Elle dure environ 7 heures chez l'homme. Ainsi, un passage rapide de spermatozoïdes dans l'ampoule tubaire n'est pas un avantage car la capacitation n'a pas eu encore lieu et ces spermatozoïdes ne sont pas fécondants. Cette adaptation se fait essentiellement dans la trompe utérine ; elle implique des interactions entre le spermatozoïde et la muqueuse tubaire. Durant cette phase, la membrane plasmique qui recouvre la région de l'acrosome du spermatozoïde se débarrasse de son revêtement glycoprotéique ainsi que des protéines du liquide séminal. Seuls les spermatozoïdes ayant subi ce phénomène de capacitation passent la *corona radiata* et subissent la réaction acrosomique.

La *réaction acrosomique* se produit après fixation sur la zone pellucide ; elle est induite par les protéines de la zone pellucide. Elle entraîne la libération d'enzymes nécessaires à la pénétration de la zone pellucide, dont l'acrosine et la hyaluronidase (Fig. 3.5).

La fécondation s'effectue en trois phases : pénétration de la *corona radiata*, pénétration de la zone pellucide, fusion des membranes plasmiques de l'ovocyte et du spermatozoïde.

● Première phase : pénétration de la *corona radiata*

Sur les 200 à 300 millions de spermatozoïdes déposés dans les voies génitales de la femme, 300 à 500 seulement atteignent le lieu de la fécondation. Un seul de ces spermatozoïdes féconde l'ovocyte. On pense que les autres ont un rôle adjuvant, en forçant cette première barrière protectrice de l'ovocyte. Après capacitation, les spermatozoïdes peuvent en effet traverser librement la *corona radiata* (Fig. 3.5).

● Deuxième phase : pénétration de la zone pellucide

La zone pellucide est une coque glycoprotéique qui entoure l'œuf. Elle attire et retient le spermatozoïde et elle induit la réaction acrosomique.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

La fixation du spermatozoïde et la réaction acrosomique sont médiées par une protéine de la zone pellucide, le ligand ZP3. La libération d'enzymes provenant de l'acrosome (acrosine) favorise la pénétration de la zone pellucide par le spermatozoïde et son entrée en contact avec la membrane plasmique de l'ovocyte (Fig. 3.5). Dès le contact entre la tête du spermatozoïde et la surface de l'ovocyte, la perméabilité de la zone pellucide se modifie. Ce contact entraîne la libération d'enzymes lysosomiaux par les *granules corticaux* bordant la membrane plasmique de l'ovocyte. À leur tour, ces enzymes altèrent les propriétés de la zone pellucide ce qui empêche la pénétration d'autres spermatozoïdes et ils inactivent les sites récepteurs spécifiques d'espèce des spermatozoïdes à la surface de la zone pellucide : c'est la *zona reaction*. D'autres spermatozoïdes s'enchâssent dans la zone pellucide, mais il semble qu'un seul soit capable de pénétrer dans l'ovocyte (Fig. 3.6).

● Troisième phase : fusion des membranes plasmiques ovocyte-spermatozoïde

L'adhésion initiale du spermatozoïde sur l'ovocyte est médiée en partie par l'interaction d'intégrines sur l'ovocyte et de leurs ligands, les disintégrines, sur les spermatozoïdes. Dès que le spermatozoïde est entré en contact avec la membrane de l'ovocyte, les deux membranes plasmiques fusionnent (Fig. 3.5). Comme la membrane plasmique recouvrant le capuchon céphalique a disparu au cours de la réaction acrosomique, la fusion se fait entre la membrane de l'ovocyte et la membrane qui recouvre la partie postérieure de la tête du spermatozoïde (Fig. 3.5). Dans l'espèce humaine, tête et queue du spermatozoïde pénètrent toutes deux dans le cytoplasme de l'ovocyte, mais la membrane plasmique reste à l'extérieur de l'ovocyte. La pénétration du spermatozoïde dans l'ovocyte déclenche trois réponses au niveau de l'œuf :

- *réaction corticale et zona reaction* : par suite de la libération des granules corticaux qui contiennent les enzymes lysosomiaux, la paroi de l'ovocyte devient imperméable à d'autres spermatozoïdes, et la zone pellucide change de structure et de composition, pour empêcher l'accolement et la pénétration d'autres spermatozoïdes. Ainsi est évitée la *polyspermie*, pénétration de plus d'un spermatozoïde dans l'ovocyte ;
- *reprise de la deuxième division méiotique* : l'ovocyte termine sa deuxième division méiotique immédiatement après la pénétration du spermatozoïde. Une des cellules filles reçoit très peu de cytoplasme, c'est le *deuxième globule polaire* ; l'autre est l'*œuf définitif*, dont les chromosomes (22 + X) se positionnent dans un noyau d'aspect vésiculaire, le *pronucleus femelle* (Fig. 3.6 et 3.7) ;
- *activation du métabolisme de l'œuf* : le facteur d'activation est probablement apporté par le spermatozoïde. Cette activation qui suit la fusion va déclencher les premières modifications cellulaires et moléculaires du début de l'embryogenèse.

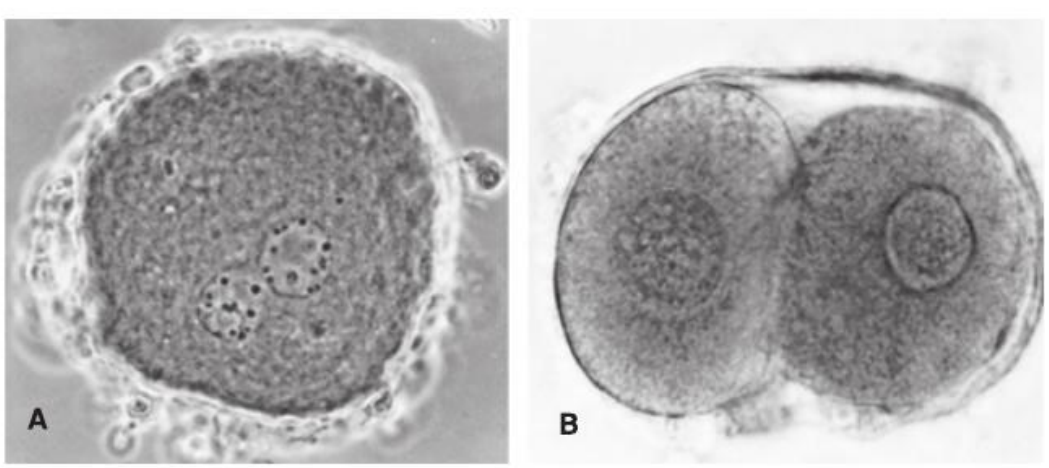


Figure 3.7 / A. Image en contraste de phase du stade pronucléaire d'un ovocyte humain fécondé. Remarquer les pronuclei mâle et femelle. **B.** Ovocyte humain au stade 2 blastomères.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Pendant ce temps, le spermatozoïde se rapproche du pronucleus femelle. Son noyau grossit, formant le *pronucleus mâle* (Fig. 3.6). Sa queue se détache et dégénère. Morphologiquement, il devient impossible de distinguer un pronucleus de l'autre. Ils fusionnent et perdent leur membrane nucléaire (Fig. 3.7A). Pendant leur développement, les deux pronuclei qui sont tous deux haploïdes, doivent répliquer leur ADN. Sinon, chaque cellule de l'œuf au stade 2 blastomères aurait seulement la moitié du capital normal d'ADN. Immédiatement après la synthèse de l'ADN, les chromosomes se mettent en place sur le fuseau pour une mitose normale. Les 23 chromosomes maternels et les 23 chromosomes paternels (à double capital d'ADN) se clivent longitudinalement au niveau du centromère en vue d'une division mitotique normale. Les chromatides qui en résultent se déplacent vers les pôles opposés de la cellule ; ainsi, chaque cellule du zygote aura un stock normal diploïde de chromosomes et d'ADN (Fig. 3.6D, E). Pendant que les chromatides se déplacent vers les pôles opposés de la cellule, un profond sillon apparaît à la surface de la cellule et divise progressivement le cytoplasme en deux (Fig. 3.6F et 3.7B).

Les principales conséquences de la fécondation sont :

- la *restauration du nombre diploïde de chromosomes*, une moitié provenant du père, l'autre moitié provenant de la mère. Ainsi, le zygote comporte une nouvelle combinaison chromosomique différente de celle de chacun de ses parents ;
- la *détermination du sexe de l'embryon* : un spermatozoïde X produira un embryon de sexe féminin (XX) ; un spermatozoïde Y produira un embryon du sexe masculin (XY). Ainsi, le sexe chromosomique de l'embryon est déterminé au moment de la fécondation ;
- l'*amorce de la segmentation* : en l'absence de fécondation, l'ovocyte dégénère habituellement en 24 heures après l'ovulation.

Applications cliniques

Méthodes contraceptives

Les *méthodes mécaniques* comprennent le préservatif masculin, en latex, pouvant contenir des spermicides, qui s'ajuste sur la verge, et le préservatif féminin, en polyuréthane, appliqué au niveau du vagin. D'autres barrières mécaniques peuvent être introduites dans le vagin, diaphragmes, capes cervicales, éponges contraceptives.

Les *méthodes hormonales* sont une autre forme courante de contraception. La « pilule » fournit une association d'un œstrogène et d'un analogue de la progestérone, un progestatif qui, ensemble, inhibent l'ovulation. Les deux hormones bloquent la libération hypophysaire de FSH et de LH, ce qui modifie la muqueuse utérine, épaissit la glaire cervicale, rendant difficile la pénétration des spermatozoïdes dans l'utérus. La contraception hormonale peut se prendre sous forme de « pilule contraceptive », de patch cutané, d'anneau vaginal, d'injection ou d'implant. Il y a deux types de pilules contraceptives : la première est une combinaison d'œstrogènes et de progestatif, la seconde contient uniquement un progestatif. Les deux sont efficaces mais l'une ou l'autre peut convenir à une femme donnée en fonction de ses caractéristiques médicales.

Une *« pilule masculine »* a fait l'objet d'essais cliniques. Elle contient un androgène synthétique qui inhibe la sécrétion de LH et de FSH. Soit elle interrompt la production des spermatozoïdes (dans 70 à 90 % des cas), soit elle la réduit à un taux qui conduit à une stérilité.

Le *stérilet*, en forme de T, introduit dans la cavité utérine, empêche la grossesse. Il y en a deux types : à activité hormonale et en cuivre. Le stérilet à activité hormonale libère un progestatif qui provoque un épaississement du mucus pour empêcher la migration de spermatozoïdes. Il rend aussi les spermatozoïdes moins actifs et les ovocytes et spermatozoïdes moins viables. Le stérilet en cuivre libère du cuivre dans la cavité utérine, ce qui empêche la fécondation ou inhibe la fixation de l'œuf fécondé

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

sur la paroi utérine. Il empêche aussi la pénétration des spermatozoïdes dans les trompes.

Les *pilules du lendemain* peuvent permettre de prévenir une grossesse dans les 120 heures suivant un rapport. Ces pilules peuvent correspondre à de fortes doses de progestatif seul ou associé à des œstrogènes (« Plan B » au Canada). D'autres dispositifs (mifépristone ou RU-486, et l'acétate d'ulipristal (Ella®) agissent comme des agents antihormonaux (NdT : le RU-486 bloque l'implantation par action antiprogestative au niveau de l'interaction progestérone-récepteur). La mifépristone agit aussi comme abortif si elle est prise après l'implantation.

La *stérilisation* est une autre forme de contrôle des naissances. La vasectomie (ligature des canaux déférents) bloque la migration des spermatozoïdes à partir du testicule. La ligature des trompes (stérilisation tubaire) est un moyen efficace de contraception chez la femme. Les reperméabilisations de ces canaux chez l'homme ou la femme sont théoriquement possibles mais aléatoires.

Stérilité

La *stérilité* affecte 15 à 30 % des couples. La stérilité masculine peut être due à une insuffisance numérique en spermatozoïdes et/ou à un défaut de mobilité. L'éjaculat normal a un volume de 2 à 6 mL, avec environ 100 millions/mL de spermatozoïdes ; mais 20 millions/mL ou 50 millions/mL dans l'éjaculat total sont habituellement suffisants pour assurer la fertilité. La stérilité féminine peut être due à des causes très diverses, parmi lesquelles les plus fréquentes sont l'obstruction tubaire (généralement séquelle d'infections gynécologiques), les anomalies du mucus cervical, les phénomènes immunologiques antispermatozoïdes, l'absence d'ovulation.

Le *citrate de clomiphène* (Clomid®) est une molécule utilisée pour augmenter la production de FSH en vue de stimuler l'ovulation. Ce médicament est donné tôt dans le cycle pour provoquer l'ovulation chez les femmes qui n'ovulent pas ou de manière irrégulière. On l'utilise aussi pour stimuler le développement folliculaire dans des protocoles de fécondation *in vitro*.

Aux États-Unis, 1 à 2 % des grossesses font appel à la *procréation médicalement assistée* (PMA). On y constate une augmentation des cas de prématurité (durée de grossesse inférieure à 37 semaines), de faible poids de naissance (inférieur à 2 500 g) et d'anomalies congénitales. Ces problèmes sont dus principalement à l'augmentation de la fréquence des grossesses multiples (jumeaux, triplés, etc.), que l'on voit plus couramment après procréation assistée, mais ils peuvent s'observer aussi avec une moindre fréquence, en cas de fœtus unique. Il existe aujourd'hui des formes diverses de PMA.

La *fécondation in vitro* (FIV) de l'œuf humain et sa réimplantation est une pratique devenue fréquente dans les laboratoires du monde entier. Le développement du follicule est stimulé dans l'ovaire par administration de gonadotrophines. Les ovocytes sont recueillis à la surface de l'ovaire par aspiration laparoscopique immédiatement avant l'ovulation, l'ovocyte étant alors aux derniers stades de la première division méiotique. Puis l'œuf est déposé dans un milieu de culture et le sperme y est immédiatement ajouté. Une autre possibilité est l'injection directe sous le microscope d'un seul spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte. C'est l'ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*) qui peut être utilisée lorsque le sperme pose des problèmes de fertilité (voir ci-dessous). Quelle que soit l'approche, l'œuf fécondé est cultivé jusqu'au stade 8 blastomères, puis implanté dans l'utérus pour s'y développer jusqu'à terme.

Le pourcentage de succès de la FIV dépend de l'âge maternel (meilleur taux de réussite chez les femmes les plus jeunes). Environ 30 % des couples réussissent après un essai si la femme a moins de 35 ans. Le taux de réussite tombe à 25 % pour les femmes de 35 à 37 ans, 17 % pour celles âgées de 38 à 40 ans, et moins de 5 % après 40 ans. La technique est aussi associée à une augmentation de la fréquence de malformations congénitales. Pour augmenter les chances de grossesse, 4 ou 5 ovocytes peuvent être réimplantés dans l'utérus en une seule fois. Cette approche augmente néanmoins les risques de grossesse multiple et de leurs conséquences. La fréquence des grossesses multiples dépend de l'âge maternel (elle est plus importance chez les

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

jeunes femmes) et du nombre d'embryons réimplantés. Pour une femme de 20-29 ans avec trois embryons réimplantés, le risque est de 46 %.

Le problème des *stérilités masculines* sévères par *oligozoospermie* marquée (très peu de spermatozoïdes dans le sperme) ou *azoospermie* (aucun spermatozoïde vivant dans le sperme) peut être pris en compte par *injection intracytoplasmique de spermatozoïdes* (ICSI). Avec cette technique, un seul spermatozoïde, qui peut être prélevé à un endroit quelconque du tractus génital, est injecté directement dans l'ovocyte. Cette approche évite le recours à un donneur de sperme pour une FIV. Elle a cependant comme inconvénient d'augmenter le risque de délétions sur le chromosome Y chez le fœtus (mais sans autre anomalie chromosomique) et apparaît associée à une fréquence plus importante de malformations congénitales que les techniques classiques de FIV.

SEGMENTATION

Lorsque l'ovocyte fécondé atteint le stade deux cellules, il subit une série de divisions mitotiques, dont résulte une augmentation du nombre des cellules. Ces cellules, qui deviennent plus petites lors de chaque division, sont appelées *blastomères* (Fig. 3.8). Jusqu'au stade 8 blastomères, elles forment une masse cellulaire lâche (Fig. 3.9A). Après la 3e division, les blastomères sont disposés de manière compacte, associés les uns aux autres par des jonctions serrées (*zonula occludens*) (Fig. 3.9B). Ce phénomène, appelé *compaction*, individualise les cellules centrales (qui communiquent entre elles par des jonctions de type gap) des cellules périphériques. Au 3e jour suivant la fécondation, une nouvelle division (16 cellules) donne la *morula* (aspect d'une petite mûre). La masse centrale correspondra aux cellules du *bouton embryonnaire* qui donneront les cellules de *l'embryon* proprement dit. Les cellules périphériques vont former le *trophoblaste*, qui entrera dans la constitution du *placenta*.

FORMATION DU BLASTOCYSTE

Au moment où la morula pénètre dans la cavité utérine, du liquide traverse la zone pellucide et pénètre dans les espaces intercellulaires à l'intérieur des cellules de la masse centrale. Progressivement, ces espaces intercellulaires confluent pour former une cavité unique, le *blastocèle* (ou cavité de segmentation) (Fig. 3.10A, B). À ce moment, l'œuf est appelé *blastocyste*. Les blastomères du groupe central, constituant dès lors le *bouton embryonnaire*, se localisent à un pôle, tandis que les blastomères du groupe périphérique, constituant le *trophoblaste*, s'aplatissent et forment la paroi épithéliale du blastocyste (Fig. 3.10A, B). À ce stade, la zone pellucide a disparu, permettant le début de l'implantation de l'œuf. Chez l'homme, le début de la pénétration dans la muqueuse uté-

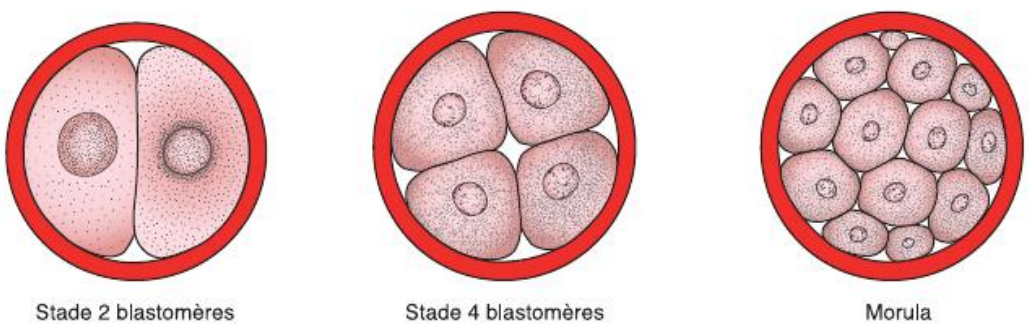


Figure 3.8 / Le développement du zygote depuis le stade 2 blastomères jusqu'à un stade morula avancé. Le stade 2 blastomères est atteint approximativement 30 heures après la fécondation ; le stade 4 blastomères après approximativement 40 heures ; le stade 12 à 16 blastomères, après approximativement 3 jours ; et le stade morula avancé après approximativement 4 jours. Pendant cette période, les blastomères sont entourés par la zone pellucide, qui disparaît à la fin du 4e jour.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

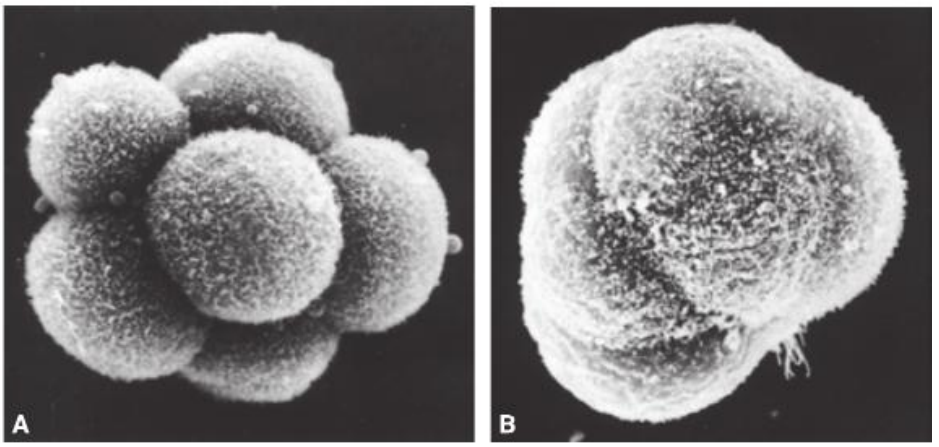


Figure 3.9 / Microphotographie au microscope électronique à balayage d'un embryon de souris à 8 blastomères, avant (**A**) et après (**B**) la compaction. Avant compaction les limites des blastomères sont très nettes. Après, elles deviennent plus difficilement reconnaissables.

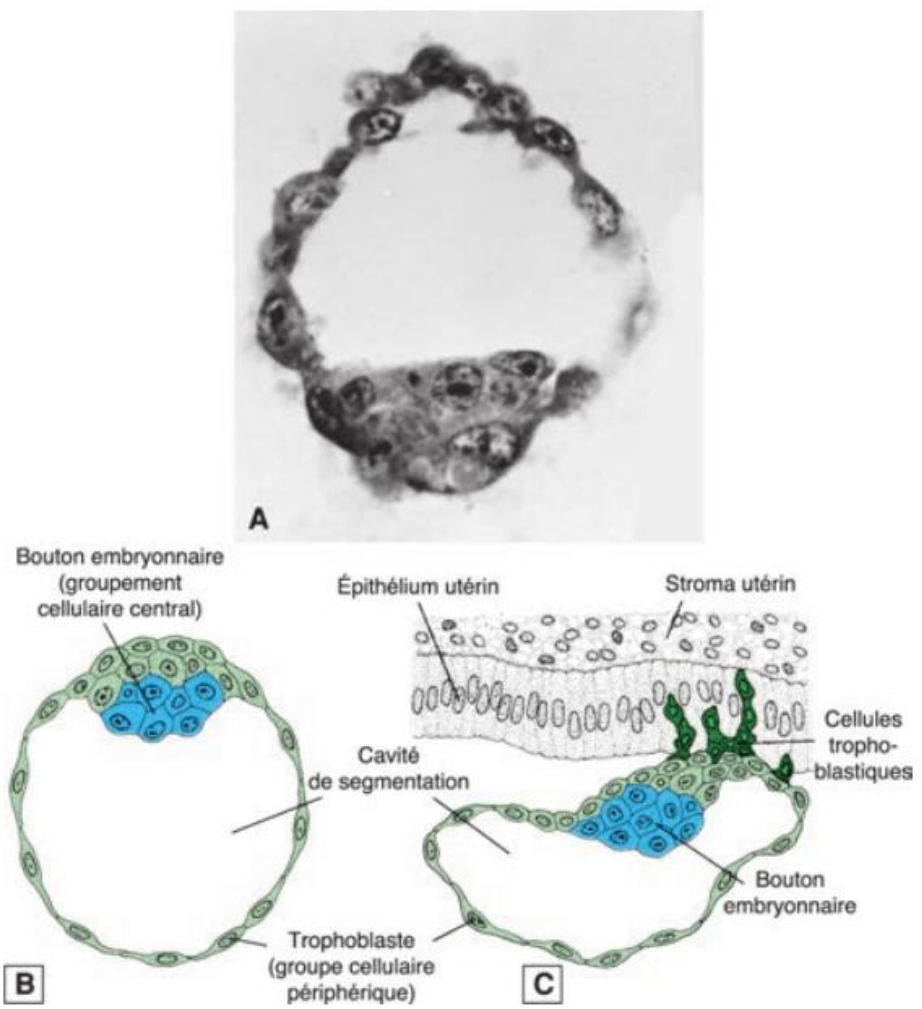


Figure 3.10 / **A.** Coupe d'un blastocyste humain de 107 cellules. Remarquer la différenciation en un groupe cellulaire central (bouton embryonnaire) et en un groupe cellulaire périphérique (futur trophoblaste). **B.** Représentation schématique d'un blastocyste humain retrouvé dans la cavité utérine à approximativement 4 jours et demi. En bleu : cellules du bouton embryonnaire. En vert : cellules du trophoblaste périphérique. **C.** Dessin schématique d'une coupe de blastocyste au 6e jour du développement. Les cellules trophoblastiques situées au pôle embryonnaire du blastocyste humain commencent à pénétrer dans la muqueuse utérine. On considère que le blastocyste s'implante vers le 6e jour du développement.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

rine se fait au niveau des cellules trophoblastiques situées au pôle embryonnaire et survient vers le 6e jour (Fig. 3.10C). Des travaux récents indiquent que la pénétration du blastocyste dans la muqueuse utérine semble contrôlée par l'interaction de la *L-sélectine* des cellules du trophoblaste avec des *récepteurs oligosaccharidiques* de l'épithélium utérin. Les sélectines sont des glycoprotéines qui interviennent dans des interactions entre leucocytes et cellules endothéliales permettant la margination des leucocytes à partir du flux sanguin. On considère qu'un mécanisme semblable à la margination se déroule pour la « capture » du blastocyste par l'épithélium utérin. Après la capture sous l'action des sélectines, l'insertion ultérieure et l'invasion par le trophoblaste impliquent des intégrines sécrétées par le trophoblaste et des molécules de la matrice extracellulaire, laminine et fibronectine. Les récepteurs intégrines pour la laminine permettent l'insertion, tandis que ceux de la fibronectine stimulent la migration. Ces molécules interagissent aussi à travers leurs voies de transduction pour réguler la différenciation trophoblastique. L'implantation est ainsi le résultat d'interactions mutuelles entre le trophoblaste et la muqueuse utérine. Ainsi, vers la fin de la première semaine du développement, le zygote humain a dépassé les stades morula et blastocyste ; il a commencé son implantation dans la muqueuse utérine.

Applications cliniques

Cellules souches embryonnaires

Les *cellules souches embryonnaires* (*cellules ES*) proviennent du bouton embryonnaire. Elles sont *pluripotentes* et peuvent virtuellement former tous les types de cellules et de tissus. Comme les résultats de l'expérimentation animale le suggèrent, on peut envisager de les utiliser pour tenter de traiter un grand nombre de maladies (Alzheimer, Parkinson, diabète, anémies et lésions de la moelle épinière, entre autres). Par exemple, on a pu induire en culture de cellules souches de souris, des cellules insulinosécrétantes, des cellules musculaires, des cellules nerveuses et gliales. Chez l'animal entier, avec ces cellules ES, on a pu atténuer des symptômes de type parkinsonien et, chez le rat, on a pu améliorer des déficits moteurs après lésion traumatique de la moelle épinière.

Les cellules souches embryonnaires peuvent être obtenues à partir d'embryons après *fécondation in vitro* (*clonage reproductif*). Cette méthode comporte un écueil : dans la mesure où les cellules ne sont pas génétiquement identiques, des réactions immunitaires de rejet peuvent survenir. Mais il serait possible de modifier les cellules pour maîtriser cet inconvénient. Une autre limite avec cette approche est d'ordre éthique, car ces cellules proviennent d'embryons viables.

Les progrès des recherches sur les cellules souches devraient permettre d'améliorer la compatibilité génétique des cellules obtenues, ce qui devrait rendre cette approche plus acceptable. Une méthode expérimentale récente consiste à prélever des noyaux de cellules adultes (sur la peau par exemple) et de les introduire dans des ovocytes énucléés (*clonage thérapeutique par transfert nucléaire somatique*). Les ovocytes sont alors stimulés pour se différencier en blastocystes et les cellules souches sont récoltées. Provenant du sujet lui-même, elles sont génétiquement compatibles et comme il n'y a pas de fécondation, cette technique prêterait moins à controverse.

Cellules souches adultes

Les tissus adultes eux-mêmes contiennent des cellules souches capables de se montrer efficaces dans le traitement des maladies. Ces cellules ont une aptitude limitée à engendrer différents types de cellules : elles sont *multipotentes* mais non pluripotentes. Les recherches les plus récentes s'attachent à augmenter ce potentiel. Chez le rat, on a extrait de cerveaux adultes des cellules souches capables d'atténuer expérimentalement des symptômes parkinsoniens. Les difficultés de ces approches tiennent entre autres, au très faible nombre de ces cellules et à leur potentiel de division limité, ce qui constitue à ce jour un obstacle important pour leur utilisation thérapeutique.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Zygotes anormaux

La fréquence exacte des *zygotes anormaux* est inconnue car la plupart d'entre eux disparaissent dès les premiers stades de la grossesse (dans les 2 ou 3 semaines qui suivent la fécondation), avant même que la femme ne réalise qu'elle est enceinte. Ainsi, ces anomalies ne sont pas détectées. On estime néanmoins que *50 % des grossesses se terminent par un avortement spontané précoce* et que la moitié de ces avortements résulte d'anomalies chromosomiques. Ainsi s'opère une sélection naturelle sans laquelle le pourcentage de nouveau-nés atteints de malformations congénitales, qui est de 2 à 3 %, serait plus important, estimé à 12 %.

Par des techniques complexes combinant *fécondation in vitro* et réaction de polymérisation en chaîne (PCR), on peut réaliser un dépistage moléculaire de certaines anomalies génétiques en prélevant des blastomères isolés au cours des premiers stades et en amplifiant leur ADN par PCR (*polymerase chain reaction*) *in vitro*. Avec le séquençage de plus en plus performant du génome humain et sa connaissance de plus en plus précise, ce type d'approche pourrait devenir plus courant pour donner des informations sur certains gènes associés à des risques d'anomalies congénitales.

PRÉPARATION DE L'UTÉRUS À L'IMPLANTATION

La paroi utérine est constituée de trois couches : l'*endomètre*, muqueuse tapissant la paroi interne de l'utérus, le *myomètre*, couche épaisse de muscle lisse, et la *séreuse péritonéale*, qui tapisse la paroi extérieure de l'utérus (Fig. 3.11).

De la puberté (11-13 ans) à la ménopause (45-50 ans), l'endomètre subit des modifications cycliques qui surviennent approximativement tous les 28 jours et sont sous le contrôle hormonal de l'ovaire. Au cours de ce cycle menstruel, l'endomètre passe par trois phases : la *phase folliculaire* ou *proliférative*, la *phase sécrétoire* ou *progestative*, et la *phase menstruelle* (Fig. 3.12 et 3.13). La phase proliférative commence à la fin de la phase menstruelle. Elle est sous l'influence des œstrogènes et se déroule parallèlement à la croissance des follicules ovariens. La phase sécrétoire commence à peu près 2 ou 3 jours après l'ovulation, en réponse à la sécrétion de progestérone par le corps jaune. En l'absence de fécondation, la régression de l'endomètre (couches compacte et spongieuse) marque le début de la phase menstruelle. En cas de fécondation, l'endomètre sert à l'implantation et contribue à la formation du placenta. Plus tard, le placenta assure une production hormonale et le corps jaune dégénère.

Au moment de l'implantation, la muqueuse utérine est en phase sécrétoire (Fig. 3.12). À ce stade, les glandes utérines et les artères prennent un aspect pelotonné, le stroma devient inflammatoire. À la suite de ces modifications, on peut reconnaître trois couches dans l'endomètre : une *couche superficielle compacte*, une *couche intermédiaire spongieuse*, et une *fine couche basale* (Fig. 3.12). Normalement, le blastocyste humain s'implante dans l'endomètre, sur la paroi postérieure ou antérieure du corps utérin, où il se niche entre les orifices glandulaires (Fig. 3.12).

Si l'ovocyte n'est pas fécondé, les veinules et les capillaires sinusoïdes se remplissent progressivement de cellules sanguines. On observe une intense diapédèse de cellules sanguines vers le stroma. Au début des *règles*, le sang s'échappe des vaisseaux superficiels, des fragments de stroma et de glandes se détachent de la muqueuse. Pendant les 3 ou 4 jours suivants, les couches compacte et spongieuse se détachent de l'utérus et seule la couche basale demeure (Fig. 3.13). Cette couche basale de l'endomètre, qui est irriguée par ses propres artères, les *artères basales*, assure la régénération de l'endomètre avec ses glandes et ses artères au cours de la *phase proliférative* (Fig. 3.13).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

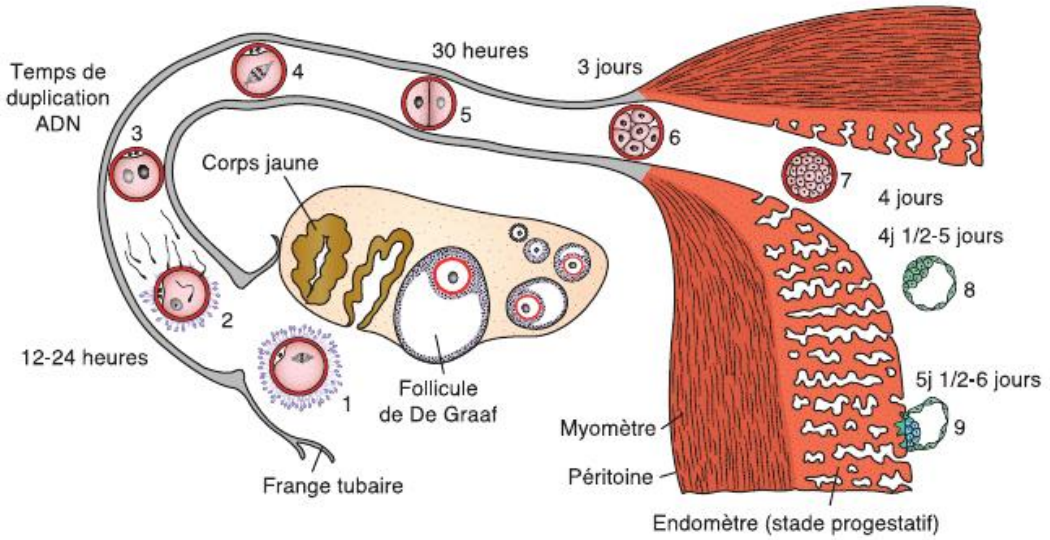


Figure 3.11 / Événements survenant au cours de la 1re semaine du développement humain. **1.** Ovocyte immédiatement après l'ovulation. **2.** Fécondation approximativement 12 à 24 heures après l'ovulation. **3.** Stade des deux pronuclei mâle et femelle. **4.** Fuseau de la première division mitotique. **5.** Stade 2 blastomères (environ 30 heures). **6.** Morula contenant 12 à 16 blastomères (approximativement 3 jours). **7.** Morula à un stade avancé atteignant la lumière utérine (4 jours environ). **8.** Blastocyste stade précoce (environ 4 jours et demi). La zone pellucide a disparu. **9.** Début de l'implantation (blastocyste au 6e jour environ). L'ovaire montre la transformation d'un follicule primaire en follicule de De Graaf et un corps jaune. Sur l'utérus, l'endomètre a été représenté au stade progestatif.

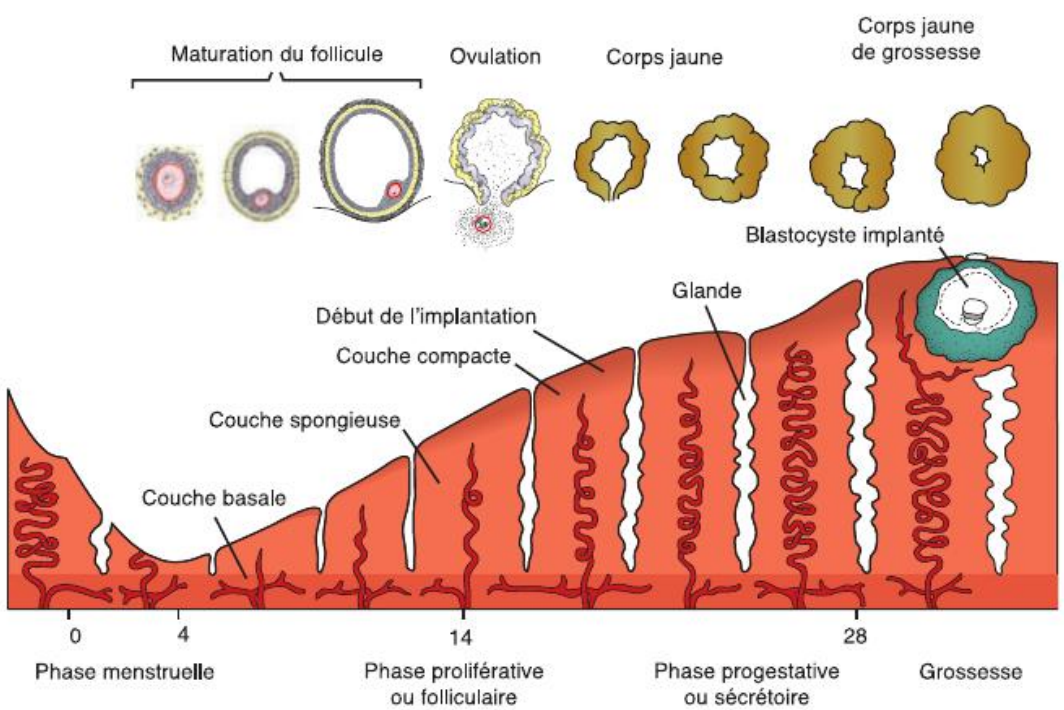


Figure 3.12 / Les modifications de la muqueuse utérine, en relation avec le cycle ovarien. Remarquer que l'implantation du blastocyste a entraîné le développement d'un important corps jaune de grossesse. L'activité sécrétoire de l'endomètre augmente progressivement sous l'effet de la sécrétion massive de progestérone par le corps jaune de grossesse.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

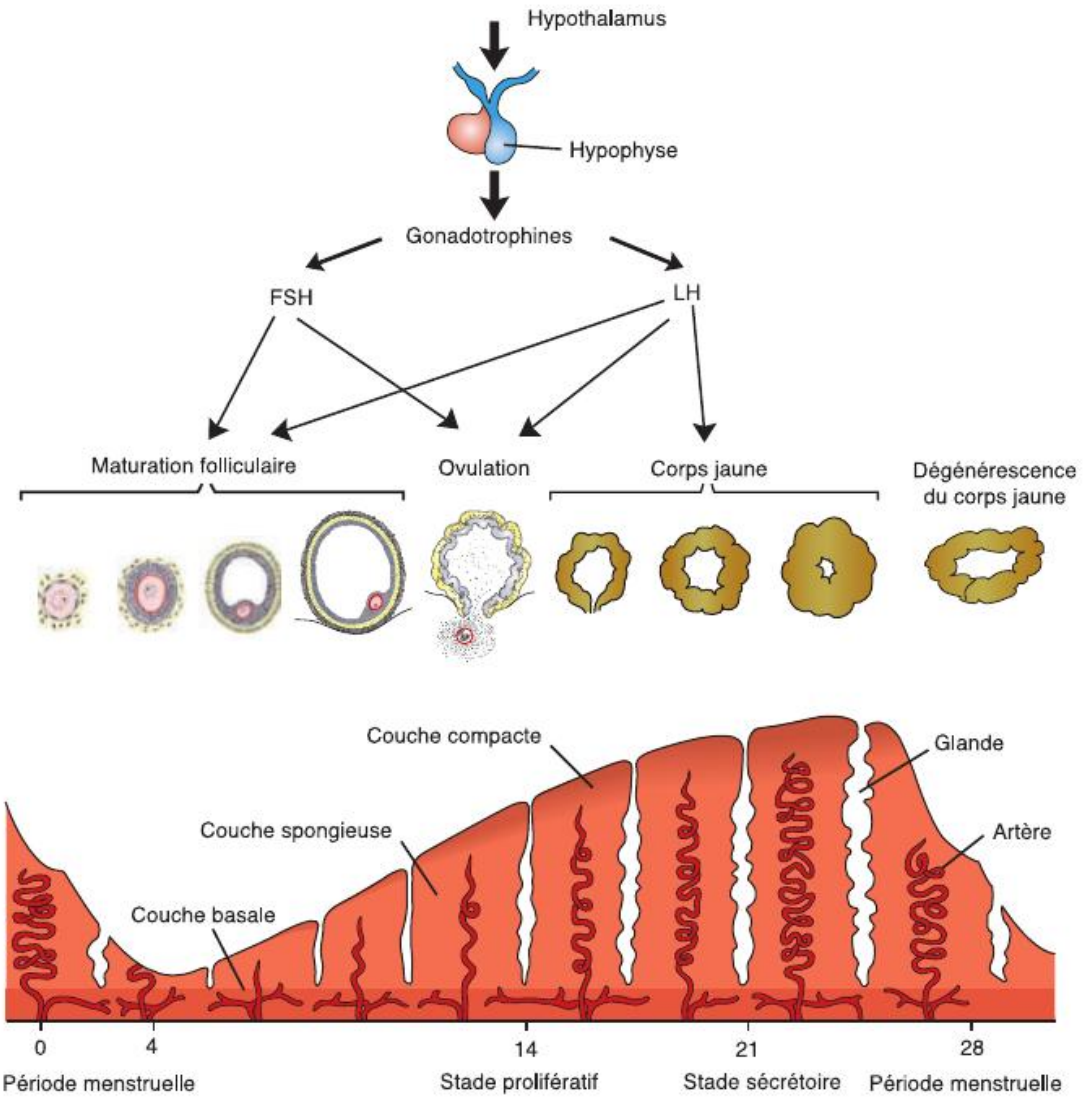


Figure 3.13 / Évolution de la muqueuse utérine (endomètre) et changements au niveau de l'ovaire au cours d'un cycle menstruel, en l'absence de fécondation.

RÉSUMÉ

Bien qu'à chaque cycle ovarien un certain nombre de follicules amorcent leur développement, un seul parvient généralement au stade de pleine maturité et l'*ovulation* ne libère qu'un seul ovocyte. Lors de la ponte, l'ovocyte est en *métaphase* de *deuxième division méiotique*. Il est entouré de sa zone pellucide et de quelques cellules de la granulosa (Fig. 3.4). Il est aspiré par les franges tubaires et pénètre dans la trompe.

Pour devenir apte à la fécondation, le spermatozoïde doit subir :

- une *capacitation*, pendant laquelle la tête du spermatozoïde est débarrassée de son revêtement de glycoprotéines et de protéines provenant du liquide séminal ;
- une *réaction* acrosomique, au cours de laquelle sont libérées la hyaluronidase et l'acrosine, enzymes permettant de franchir la zone pellucide.

Au cours de la fécondation, le spermatozoïde doit traverser la *corona radiata*, la *zone pellucide* et la *membrane plasmique* de l'ovocyte (Fig. 3.5).

Dès que le spermatozoïde a pénétré dans l'ovocyte, ce dernier termine sa deuxième division méiotique et forme le *pronucleus femelle* ; la zone pellucide devient imperméable à d'autres spermatozoïdes ; la tête du spermatozoïde se sépare de la

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

queue, augmente de volume et forme le *pronucleus mâle* (Fig. 3.6 et 3.7). Les deux pronuclei répliquent leur ADN puis les chromosomes paternels et maternels s'associent, se clivent longitudinalement et subissent une division mitotique aboutissant au stade 2 blastomères. Les conséquences de la fécondation sont la *restauration d'un nombre diploïde de chromosomes*, la *détermination du sexe chromosomique* et l'*amorce de la segmentation*.

La *stérilité* est un problème pour 15 à 30 % des couples et peut être prise en charge par les techniques de *procréation médicalement assistée*. *La fécondation in vitro* utilise des ovocytes fécondés en dehors de l'organisme et replacés dans la cavité utérine au stade 8 cellules. Dans certains cas, les ovocytes peuvent être fécondés par l'injection intracytoplasmique d'un seul spermatozoïde (ICSI pour *intracytoplasmic sperm injection*). Avec ces techniques, le risque de grossesses multiples, de prématurité, d'anomalies congénitales, de petit poids à la naissance est augmenté. Un à 2 % des grossesses sont concernées aux États-Unis.

La *segmentation* est constituée par une suite de divisions mitotiques au cours desquelles on observe une multiplication des *blastomères* associée à une diminution de leur volume. Après la troisième division, les blastomères subissent une *compaction* et se répartissent en deux groupes cellulaires, central et périphérique. Après une nouvelle division (16 blastomères), le zygote, muriforme, constitue la *morula*. Lorsque celle-ci pénètre dans la cavité utérine, au 3e ou 4e jour, elle se creuse d'une cavité, c'est le stade *blastocyste*. La masse cellulaire centrale forme le *bouton embryonnaire*, à un pôle du blastocyste. La couche périphérique va constituer le *trophoblaste*.

Lors de l'implantation, l'utérus est en phase sécrétoire. Le blastocyste s'implante dans l'endomètre à la face antérieure ou postérieure de l'utérus (Fig. 3.12). En l'absence de fécondation, l'utérus commence sa phase menstruelle en éliminant les couches spongieuse et compacte de l'endomètre. La couche basale reste puis régénère les autres couches au cours du cycle suivant (Fig. 3.13).

QUESTIONS PRATIQUES

1 • Quel est le rôle du corps jaune et quelle est son origine ?

2 • Quelles sont les trois phases de la fécondation et quelles réactions surviennent après la fusion des membranes du spermatozoïde et de l'ovocyte ?

3 • Quelles sont les principales causes de stérilité, dans les deux sexes ?

4 • Une femme a des antécédents d'infections gynécologiques à répétition et souhaite avoir des enfants. Elle ne parvient pas à devenir enceinte. Quel peut être son problème et que lui conseilleriez-vous ?

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 4

Deuxième semaine du développement (disque embryonnaire didermique)

Ce chapitre correspond à une description jour par jour des étapes essentielles au cours de la 2e semaine du développement. Cependant, des embryons de même âge ne se développent pas tous nécessairement au même rythme ; on peut donc observer des variations importantes du rythme de l'évolution de l'embryon même à ce stade du développement.

HUITIÈME JOUR DU DÉVELOPPEMENT

Au 8e jour, le blastocyste est partiellement enchâssé dans le stroma de la muqueuse utérine. Au contact du bouton embryonnaire, le trophoblaste se différencie en deux couches : une couche interne de cellules mononucléées, le *cytotrophoblaste*, et une couche externe multinucléée sans limitation cellulaire distincte, le *syncytiotrophoblaste* ou *syncytium* (Fig. 4.1 et 4.2). On observe habituellement des images de mitoses dans le cytotrophoblaste mais pas dans le syncytium. On en déduit que les cellules trophoblastiques se divisent dans le cytotrophoblaste puis migrent dans le syncytiotrophoblaste, où elles fusionnent.

Les cellules du bouton embryonnaire se différencient en deux couches cellulaires distinctes : l'*hypoblaste* (endoderme primitif), une couche de petites cellules polyédriques adjacentes à la cavité blastocytaire, et l'*épiblaste*, une couche de hautes cellules cylindriques, adjacentes à la cavité amniotique (Fig. 4.1 et 4.2).

Associées, les deux couches forment un disque aplati et l'ensemble est désigné sous le nom de *disque embryonnaire didermique*. À cette date, l'épiblaste se creuse d'une petite cavité qui, en s'agrandissant, devient la *cavité amniotique*. Les cellules épiblastiques adjacentes au cytotrophoblaste prennent le nom d'*amnioblastes*. La cavité amniotique est délimitée par les amnioblastes d'une part, et par les autres cellules épiblastiques, d'autre part (Fig. 4.1 et 4.3). Au voisinage de l'implantation, le stroma utérin est œdémateux et hypervascularisé ; les glandes utérines allongées et tortueuses sécrètent abondamment glycogène et mucus.

NEUVIÈME JOUR DU DÉVELOPPEMENT

Le blastocyste s'enchâsse plus profondément dans l'endomètre et le point de pénétration de la surface épithéliale est obturé par un coagulum fibrineux (Fig. 4.3). Le trophoblaste se développe considérablement, notamment au pôle embryonnaire où l'on voit apparaître dans le syncytium des vacuoles. Ces vacuoles deviennent confluentes pour donner naissance à des espaces lacunaires. C'est le *stade lacunaire* du développement trophoblastique (Fig. 4.3).

Dans le même temps, au pôle opposé, des cellules aplaties provenant probablement de l'hypo-

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

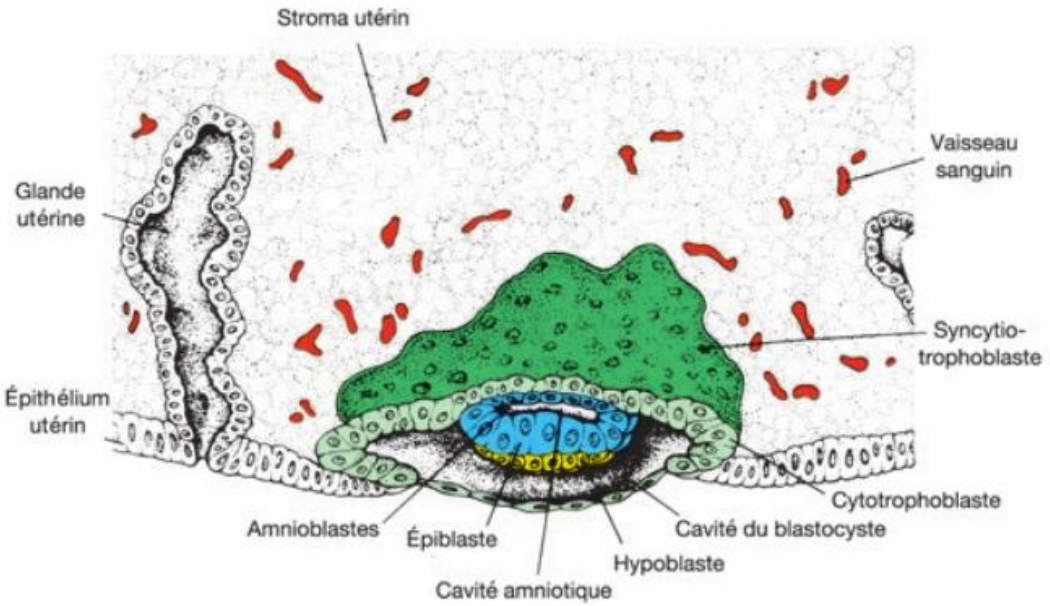


Figure 4.1 / Blastocyste humain de 7 jours et demi partiellement implanté dans le stroma utérin. Le trophoblaste est constitué d'une couche interne de cellules claires mononucléées, le cytotrophoblaste, et d'une couche externe sans limite cellulaire distincte, le syncytiotrophoblaste. Le bouton embryonnaire didermique est formé d'une couche épiblastique et d'une couche hypoblastique. La cavité amniotique est visible sous forme d'une petite fente.

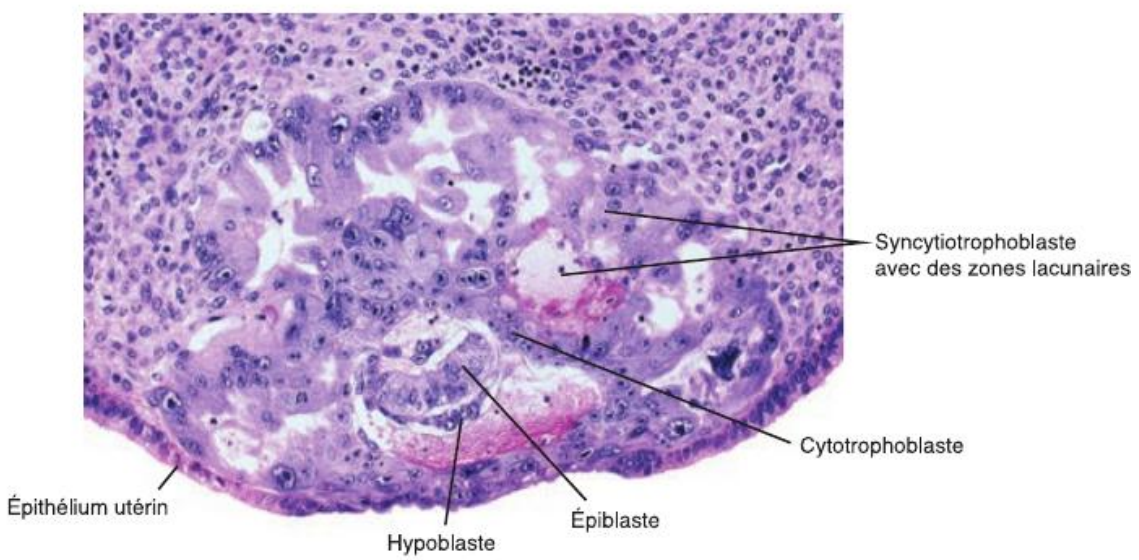


Figure 4.2 / Blastocyste humain de 7 jours et demi (x 100). Remarquer l'aspect du syncytiotrophoblaste multinucléé et du cytotrophoblaste sous forme de grandes cellules. La cavité amniotique apparaît sous forme d'une fente.

blaste forment une fine membrane, la membrane (exocœlomique) de Heuser (Fig. 4.3) qui délimite la surface interne du cytotrophoblaste. Cette membrane se continue par ailleurs avec les bords de l'hypoblaste et forme avec lui la limite de la *vésicule vitelline primitive ou lécithocèle* ou *cavité exocœlomique*.

ONZIÈME ET DOUZIÈME JOUR DU DÉVELOPPEMENT

Au 11^{e} et 12^{e} jour du développement, le blastocyste est totalement entouré par le stroma de la muqueuse utérine ; l'épithélialisation de la cicatrice d'implantation est presque complète (Fig. 4.4

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

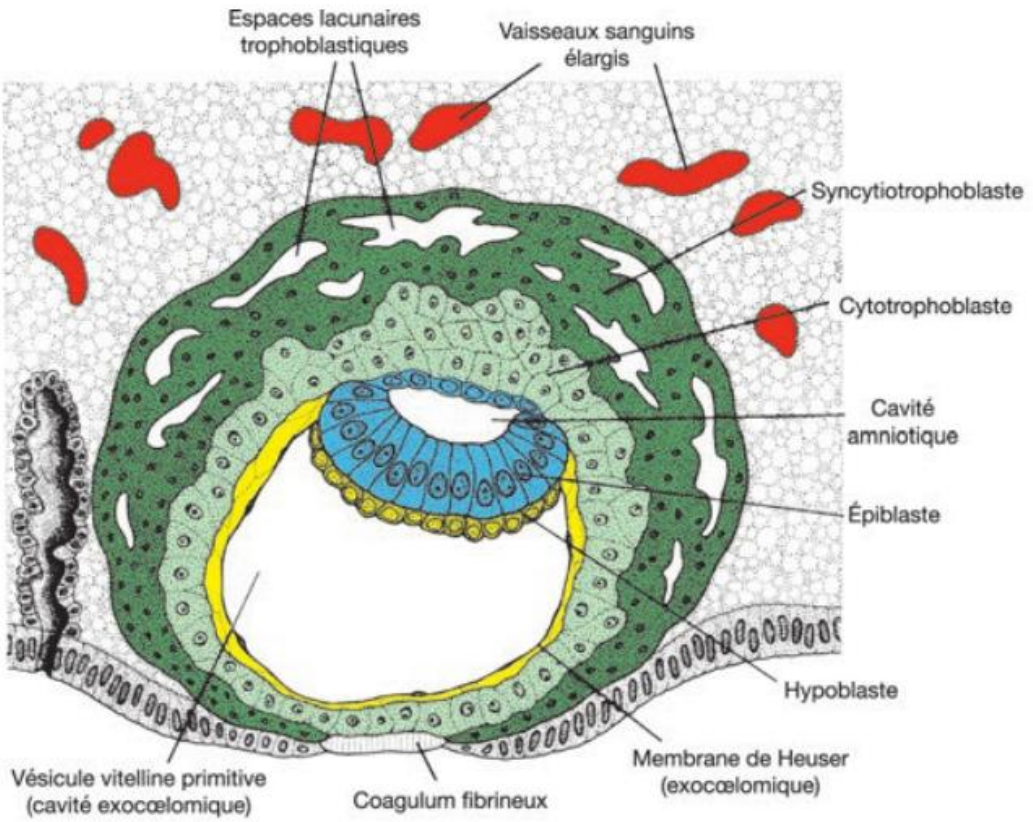


Figure 4.3 / Blastocyste humain de 9 jours. Le syncytiotrophoblaste présente un grand nombre d'espaces lacunaires. Remarquer les cellules mésothéliales qui forment la membrane de Heuser. Le disque embryonnaire didermique est constitué d'une couche de cellules épiblastiques hautes, cylindriques, et d'une couche de cellules hypoblastiques, petites, cubiques. La cicatrice superficielle est obturée par un caillot fibrineux.

et 4.5). Le blastocyste correspond à une légère surélévation de la surface dans la cavité utérine. Au niveau du trophoblaste, le syncytium se creuse d'espaces lacunaires qui forment un large réseau intercommunicant. Ceci est particulièrement net au niveau du pôle embryonnaire ; au pôle anti-embryonnaire, le trophoblaste est surtout constitué de cytotrophoblaste (Fig. 4.4 et 4.5).

Simultanément, les cellules syncytiales pénètrent plus profondément dans le stroma et érodent les parois endothéliales des capillaires maternels, lesquels deviennent congestifs et dilatés. Ils sont appelés *capillaires sinusoïdes*. Les espaces lacunaires syncytiotrophoblastiques se trouvent alors en continuité avec les capillaires sinusoïdes et le flux sanguin maternel pénètre dans ces espaces (Fig. 4.4). À mesure que progresse la pénétration trophoblastique dans le stroma utérin, on voit s'intensifier cette circulation du sang maternel dans le système lacunaire. Ainsi s'établit progressivement la *circulation utéroplacentaire*.

Dans le même temps, une nouvelle population de cellules apparaît entre la face interne du cytotrophoblaste et la face externe de la vésicule vitelline. Ces cellules dérivées de la vésicule vitelline forment un tissu conjonctif lâche et ténu, le *mésenchyme extra-embryonnaire*. Celui-ci va combler les espaces situés entre trophoblaste en dehors, amnios et vésicule vitelline primitive en dedans (Fig. 4.4 et 4.5). Bientôt, apparaissent dans ce tissu de grandes cavités qui, par confluence, vont former une nouvelle cavité, le *cœlome extra-embryonnaire* ou *cavité choriale* (Fig. 4.4). Cet espace va entourer la vésicule vitelline primitive et la cavité amniotique, sauf à l'endroit où le pédicule embryonnaire va former la connexion entre le disque embryonnaire et le trophoblaste (Fig. 4.6). Le mésenchyme extra-embryonnaire tapissant le cytotrophoblaste et l'amnios est appelé *somatopleure extra-embryonnaire* ; celui qui tapisse la vésicule vitelline est appelé *splanchnopleure extra-embryonnaire* (Fig. 4.4).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

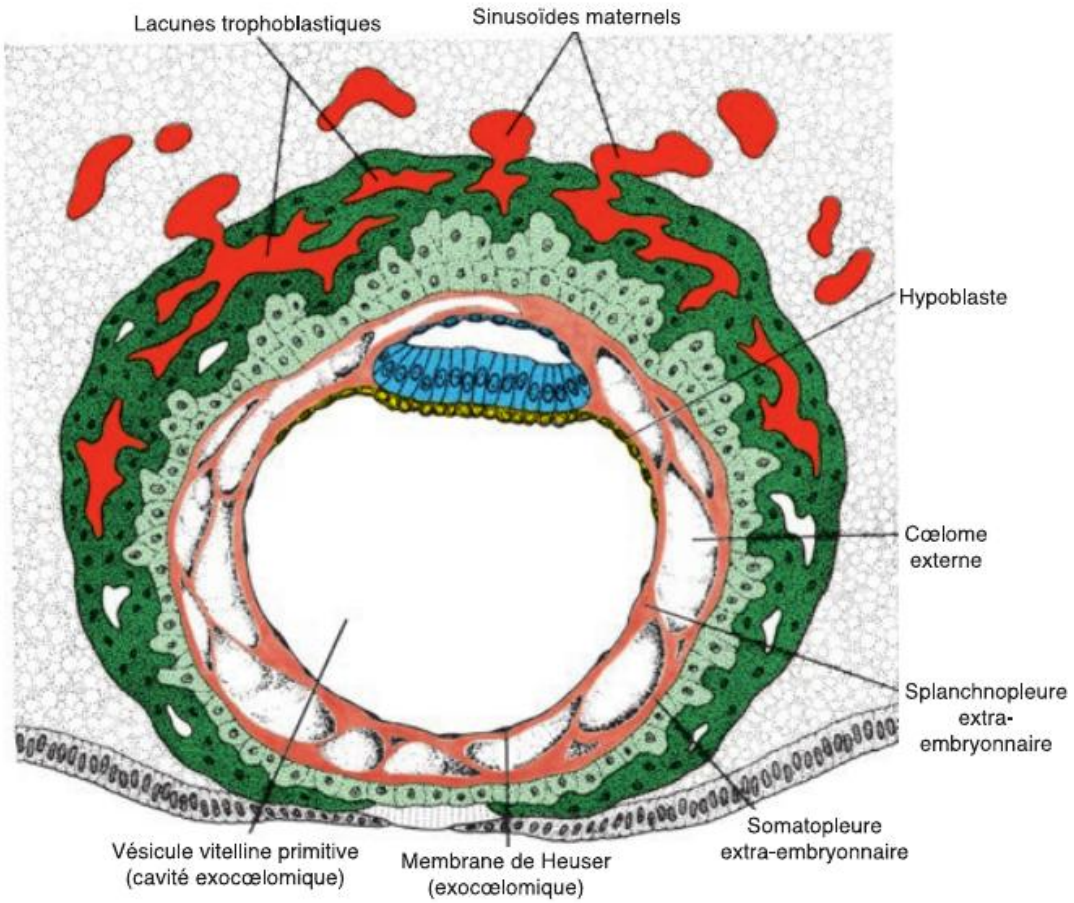


Figure 4.4 / Blastocyste humain d'environ 12 jours. Au pôle embryonnaire, les espaces lacunaires du trophoblaste communiquent avec les sinusoïdes maternels du stroma de l'endomètre. Le mésenchyme extra-embryonnaire prolifère et comble l'espace compris entre la membrane exocœlomique (de Heuser) et la face interne du trophoblaste.

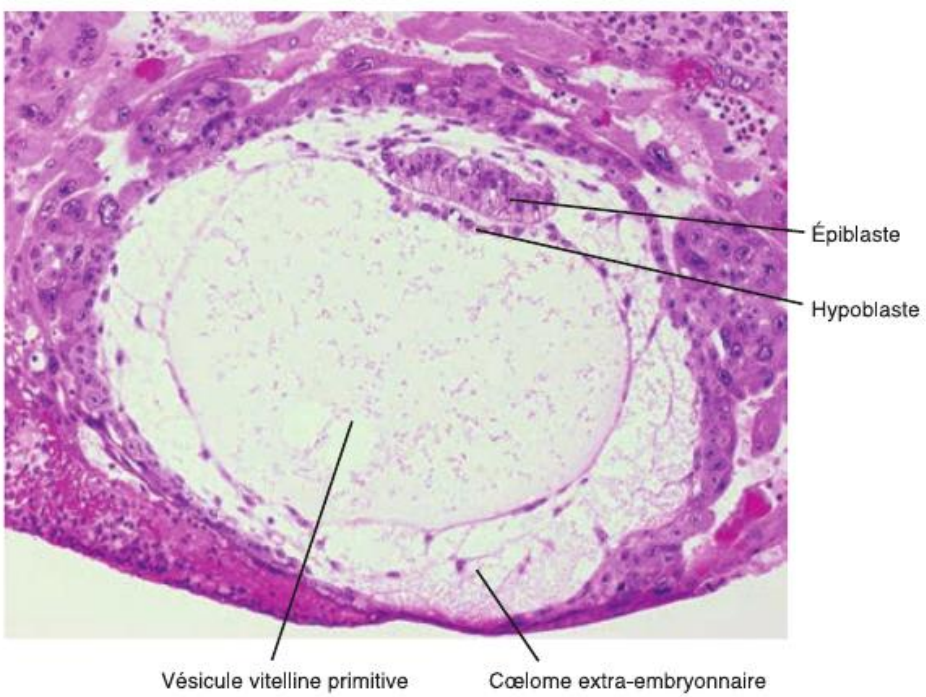


Figure 4.5 / Embryon humain de 12 jours après implantation complète (x 100). Remarquer les cellules sanguines maternelles dans les espaces lacunaires, la membrane de Heuser qui limite la vésicule vitelline primitive, l'hypoblaste et l'épiblaste.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

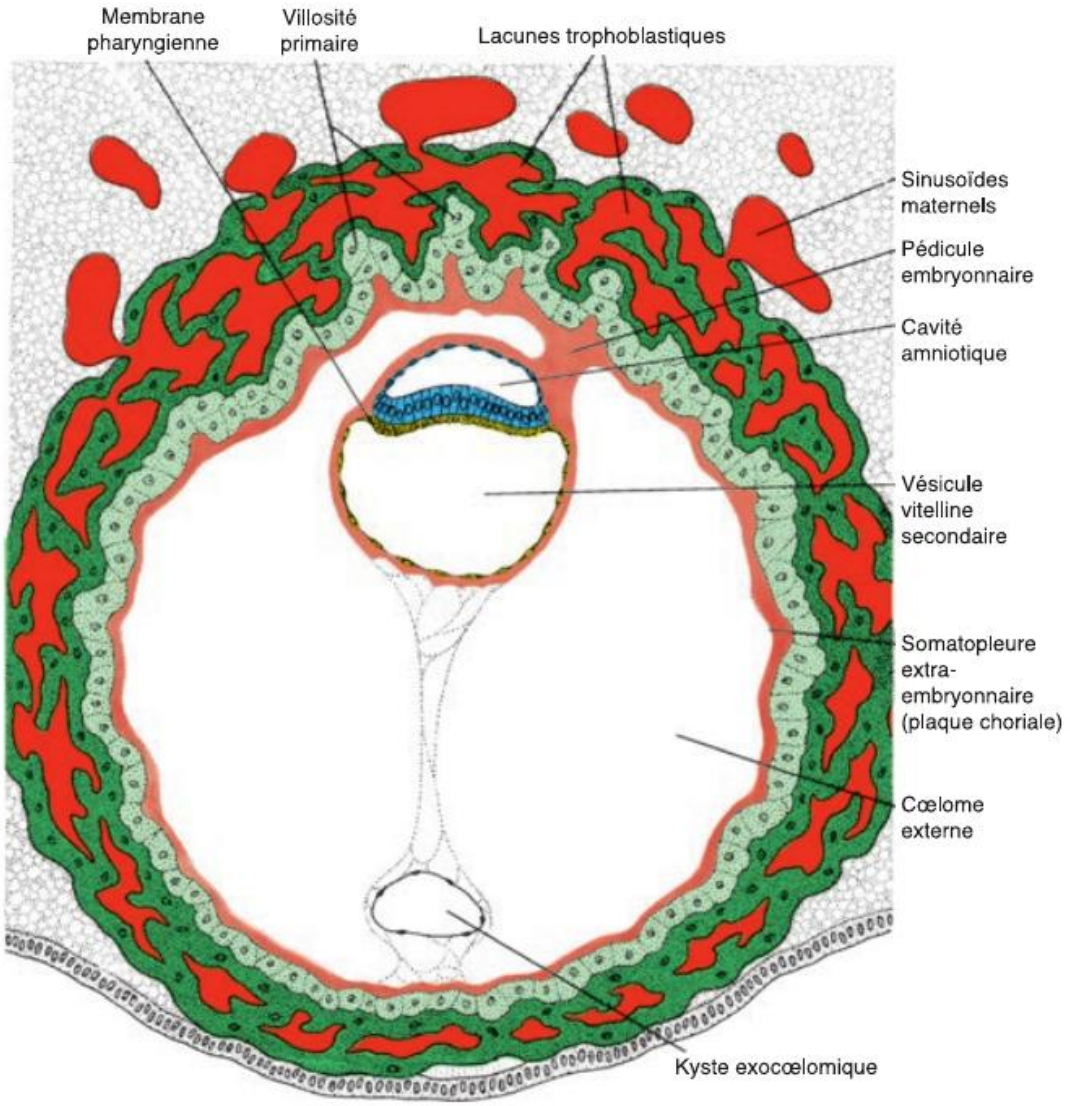


Figure 4.6 / Blastocyste humain de 13 jours, totalement implanté dans l'endomètre. Les espaces lacunaires du trophoblaste existent à présent au pôle anti-embryonnaire aussi bien qu'au pôle embryonnaire, et la circulation utéroplacentaire est établie. Remarquer la formation des villosités primaires et du cœlome externe ou cavité choriale. La vésicule vitelline secondaire est entièrement tapissée d'entoblaste.

La croissance du disque embryonnaire didermique est relativement lente par rapport à celle du trophoblaste. Le disque reste donc très petit (0,1 à 0,2 mm). Pendant ce temps, les cellules de l'endomètre deviennent polyédriques, chargées de glycogène et de lipides ; les espaces intercellulaires sont remplis de liquides extravasés, et les tissus sont œdémateux. Ces transformations qui caractérisent la *réaction déciduale* sont d'abord limitées au pourtour de la zone d'implantation, mais s'étendent bientôt à la totalité de l'endomètre.

TREIZIÈME JOUR DU DÉVELOPPEMENT

Vers le 13e jour du développement, l'ulcération épithéliale de l'implantation est habituellement cicatrisée. Parfois, cependant, une hémorragie peut survenir à ce niveau, en raison d'un afflux sanguin dans les espaces lacunaires. Comme cette hémorragie survient vers le 28e jour du cycle, elle peut être confondue avec une hémorragie menstruelle et entraîner ainsi une erreur dans la détermination de la date prévue de l'accouchement.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Le trophoblaste est caractérisé par l'apparition des villosités. Les cellules du cytotrophoblaste prolifèrent localement et pénètrent au sein des travées du syncytium, formant ainsi des colonnes de cellules cytotrophoblastiques entourées de syncytium ; ce sont les *villosités trophoblastiques primaires* (Fig. 4.6 et 4.7) (voir chapitre 5, p. 79).

À la même date, l'hypoblaste donne naissance à de nouvelles cellules qui migrent à la face interne de la membrane exocœlomique (membrane de Heuser) (Fig. 4.4). Par prolifération continue, elles vont isoler une nouvelle cavité à l'intérieur de la cavité cœlomique, la *vésicule vitelline secondaire* (Fig. 4.6 et 4.7). Celle-ci est beaucoup plus petite que la vésicule vitelline primitive (ou cavité exocœlomique). Au cours de sa formation sont éliminés d'importants fragments de la cavité exocœlomique. Ces fragments rendent compte des *kystes exocœlomiques* que l'on trouve fréquemment dans la *cavité choriale* (Fig. 4.6).

En même temps, le cœlome extra-embryonnaire s'étend et forme une large cavité, la *cavité choriale*. Le mésoblaste extra-embryonnaire qui tapisse la face interne du cytotrophoblaste prend le nom de *plaque choriale*. Le mésoblaste extra-embryonnaire n'occupe plus dans la cavité choriale qu'une zone limitée que l'on appelle le *pédicule embryonnaire* (Fig. 4.6) et qui deviendra, avec le développement ultérieur d'un axe vasculaire, le *cordon ombilical*.

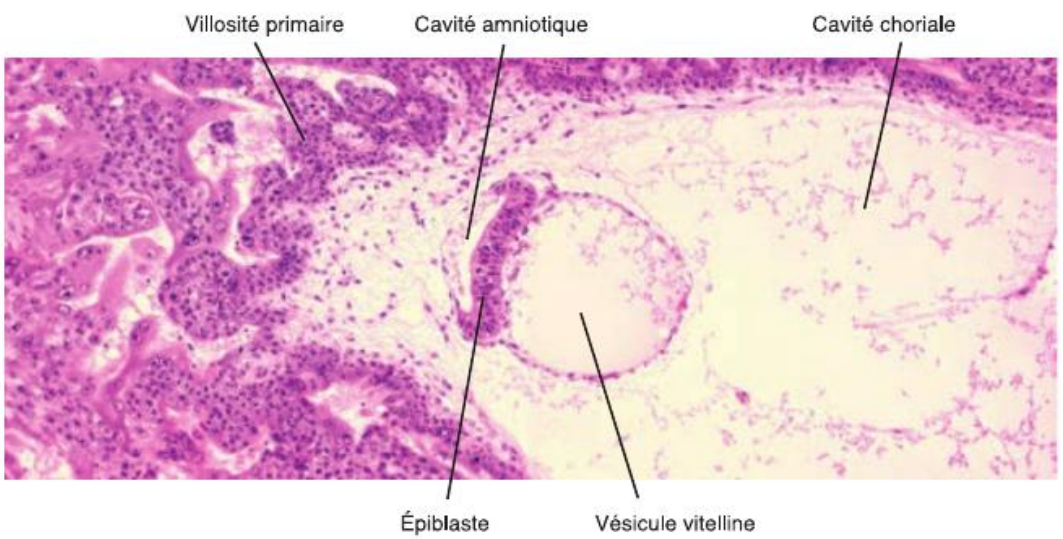


Figure 4.7 / Œuf humain au 13e jour au niveau du site d'implantation. Remarquer la cavité amniotique, la vésicule vitelline et la cavité choriale. Les espaces lacunaires sont presque tous remplis de sang.

Applications cliniques

Données immunologiques

Le syncytiotrophoblaste sécrète des hormones (voir chapitre 8), parmi lesquelles la *gonadotrophine chorionique humaine* (hCG). Vers la fin de la 2e semaine, la production de cette hormone est suffisante pour permettre le diagnostic de la grossesse par dosage.

Le génome de l'œuf implanté étant pour moitié d'origine paternelle, on conçoit que *l'embryon puisse être reconnu comme étranger* par le système immunitaire maternel et entraîner une réaction de rejet, comme un organe greffé. Le système immunitaire d'une femme enceinte doit s'adapter pour qu'elle tolère la grossesse. Bien qu'on ne connaisse pas encore les mécanismes en cause, il semble qu'il y ait un changement d'une immunité de type cellulaire vers une immunité de type humoral (médiée par les anticorps) qui protégerait l'embryon des phénomènes de rejet. Néanmoins, ces changements augmentent les risques maternels pour certaines infections, telle la grippe, avec un risque accru de mortalité pour ces infections durant la grossesse. De

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

plus, les manifestations de maladies auto-immunes peuvent aussi évoluer durant la grossesse. C'est le cas de la sclérose en plaques et de la polyarthrite rhumatoïde, (des maladies auto-immunes essentiellement à médiation cellulaire) qui ont tendance à s'améliorer durant la grossesse, alors que le lupus érythémateux (essentiellement à médiation humorale) a tendance à s'aggraver.

Anomalies du siège d'implantation

Il y a quelquefois des implantations anormales de l'embryon, y compris à l'intérieur de l'utérus. L'implantation du blastocyste humain dans l'endomètre se fait normalement au niveau de la paroi antérieure ou postérieure du corps de l'utérus. Il arrive que le blastocyste s'implante près de l'orifice interne du col utérin (Fig. 4.8). Le placenta recouvre alors l'orifice interne du col (*placenta praevia*), entraînant des hémorragies sévères, pouvant même parfois mettre en jeu le pronostic vital, au cours de la deuxième partie de la grossesse et au cours de l'accouchement (NdT : s'il n'est pas détecté).

Il peut arriver que l'implantation se fasse hors de l'utérus, entraînant une *grossesse extra-utérine* ou *ectopique*. L'implantation peut alors se faire à un endroit quelconque de la cavité abdominale, sur l'ovaire ou dans la trompe de Fallope (Fig. 4.8). Toutefois, 95 % des grossesses ectopiques sont des grossesses tubaires et plus précisément ampullaires (80 %) (Fig. 4.9). Dans la cavité abdominale, l'implantation du blastocyste se fait le plus souvent dans le *cul-de-sac de Douglas*, au niveau du péritoine (Fig. 4.10). Elle peut se faire plus rarement sur le péritoine couvrant une anse intestinale ou sur l'épiploon. Parfois, le blastocyste se développe dans l'ovaire proprement dit (*grossesse ovarienne*). Les grossesses ectopiques surviennent dans 2 % des cas et sont la cause de 9 % des morts maternelles liées à la grossesse. La plupart des grossesses ectopiques se terminent par la mort de l'embryon vers le 2e mois, et peuvent créer des hémorragies sévères chez la mère.

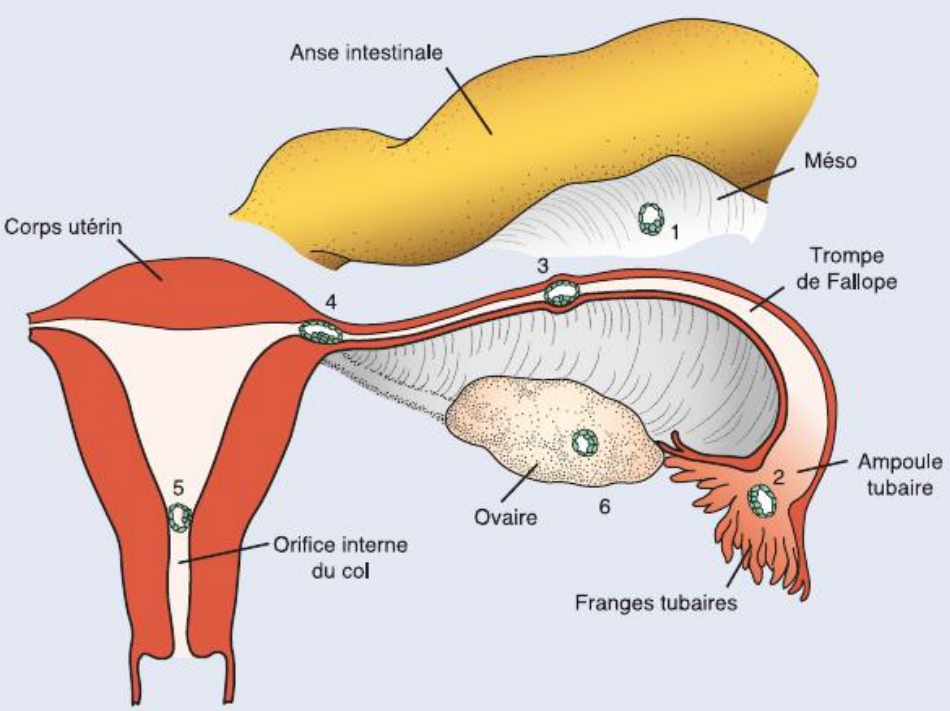


Figure 4.8 / Les anomalies de siège de l'implantation de l'œuf. **1.** Implantation dans la cavité abdominale (1,4 %). L'œuf s'implante le plus souvent dans le cul-de-sac de Douglas (Fig. 4.10), mais peut s'implanter en tout point du revêtement péritonéal. **2.** Implantation dans la région ampullaire de la trompe (80 %). **3.** Implantation tubaire (12 %). **4.** Implantation interstitielle, c'est-à-dire dans la portion étroite de la trompe (0,2 %). **5.** Implantation au voisinage de l'orifice interne du col, entraînant fréquemment un placenta praevia (0,2 %). **6.** Implantation ovarienne (0,2 %).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

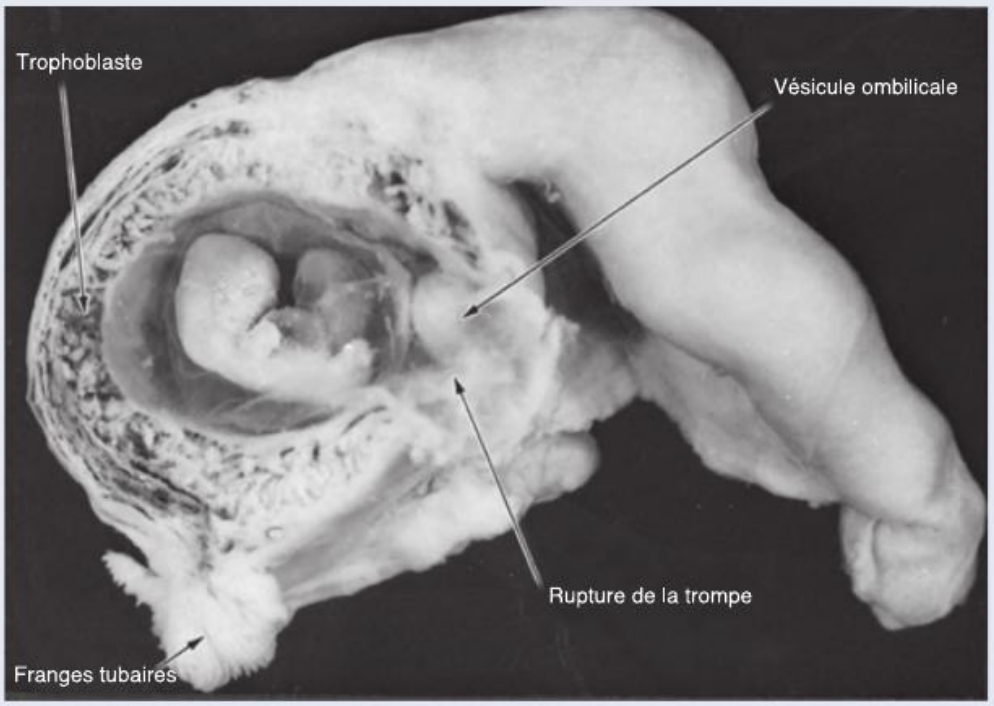


Figure 4.9 / Photographie d'une pièce opératoire de grossesse tubaire. La rupture de la paroi de la trompe laisse apparaître l'embryon, d'environ 2 mois.

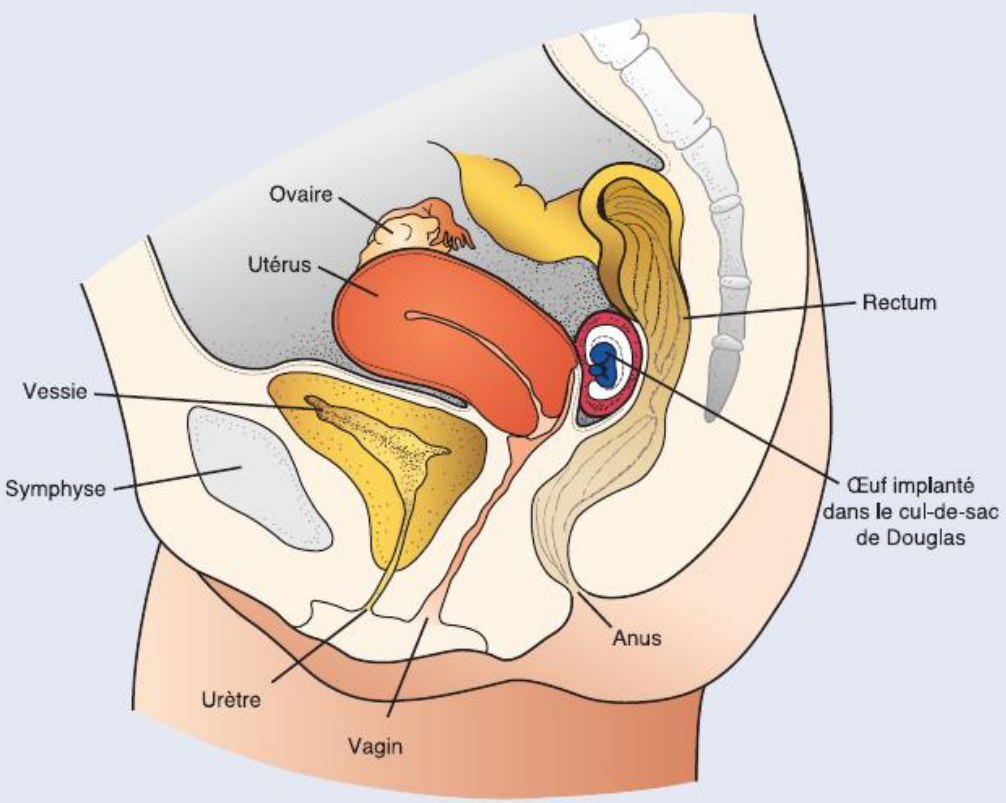


Figure 4.10 / Coupe sagittale du bassin montrant une grossesse abdominale dans le cul-de-sac de Douglas.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Anomalies du blastocyste

Les anomalies du blastocyste sont fréquentes. Par exemple, dans une série de 26 blastocystes implantés avec un âge variant de 7 à 17 jours et provenant de patientes normalement fécondes, 9 (34,6 %) étaient anormaux. Les uns n'étaient constitués que de syncytiotrophoblaste, tandis que d'autres montraient des degrés variables d'hypoplasie trophoblastique. Chez deux d'entre eux, le bouton embryonnaire manquait et quelques-uns présentaient un disque embryonnaire anormalement orienté.

Il est vraisemblable que la constitution de la plupart de ces blastocystes anormaux est incompatible avec la poursuite d'une grossesse, l'insuffisance du trophoblaste n'étant pas compatible avec un maintien du corps jaune. Ces œufs auraient probablement été éliminés, emportés par le prochain flux menstruel, et la grossesse n'aurait ainsi même pas été détectée. Il arrive toutefois que le trophoblaste continue à se développer et forme des membranes placentaires, en l'absence totale ou presque totale de tissus embryonnaires. Il en résulte une *môle hydatiforme*. La môle sécrète de l'hCG à un taux très élevé et peut produire une tumeur bénigne ou maligne (*môle invasive*, *choriocarcinome*).

L'étude génétique des môles hydatiformes révèle que si le pronucleus mâle et le pronucleus femelle sont génétiquement équivalents, ils peuvent être fonctionnellement différents. En effet, bien que les cellules de la môle soient diploïdes, on constate que leur génome est entièrement paternel. Ainsi, la plupart des môles naissent de la fécondation d'un ovocyte ayant perdu son noyau, puis de la duplication des chromosomes paternels afin de restaurer un nombre diploïde de chromosomes. Ces résultats suggèrent aussi que les gènes paternels régulent presque entièrement le développement du trophoblaste puisque dans les môles, il se différencie même en l'absence d'un pronucleus femelle.

D'autres exemples de la différence fonctionnelle des gènes maternels et paternels sont illustrés par le fait que certaines maladies génétiques dépendent de ce que le gène anormal ou absent est issu d'un chromosome paternel ou maternel. Par exemple, la transmission par le père d'une microdélétion localisée sur le chromosome 15 entraîne un syndrome de Prader-Willi (dont les symptômes sont une hypotonie, un retard mental, un hypogonadisme et une obésité). La transmission de la même anomalie par la mère entraîne un syndrome d'Angelman (dont les symptômes sont des crises d'épilepsie, un profond retard mental, des troubles profonds du langage et des rires paroxystiques). Ce phénomène, qui reflète une différence d'expressivité d'allèles homologues ou de régions chromosomiques selon l'origine parentale est dénommé *empreinte génomique*. Moins de 1 % du génome semble concerné par ce phénomène (voir chapitre 1 p. 5 et chapitre 2 p. 28).

Les fausses couches très précoces sont fréquentes dans la période précédant et suivant l'implantation. Sur une population de femmes fertiles se trouvant dans les conditions optimales pour la survenue d'une grossesse, il a été montré que 15 % des ovocytes n'étaient pas fécondés et que 10 à 15 % commençaient leur segmentation mais n'effectuaient pas leur implantation. Sur les 70 à 75 % qui parviennent jusqu'à l'implantation, 58 % seulement vont se développer jusqu'à la 2e semaine, et 16 % de ceux-ci présenteront des anomalies. De la sorte, à la date des règles suivantes, il ne reste que 42 % des ovocytes fécondés qui se sont développés. Sur ce pourcentage restant, un certain nombre disparaîtra dans des fausses couches précoces et d'autres présenteront des anomalies au moment de la naissance.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

RÉSUMÉ

Au début de la 2e semaine, le blastocyste est implanté superficiellement dans l'endomètre. Le *trophoblaste* se différencie en une couche interne, le *cytotrophoblaste*, siège d'une prolifération cellulaire intense, et une couche externe, le *syncytiotrophoblaste* (Fig. 4.1). Au 9e jour apparaissent des lacunes dans le syncytiotrophoblaste. Par la suite, les sinusoïdes maternels sont érodés par le syncytiotrophoblaste, et le sang maternel pénètre dans les espaces lacunaires. À la fin de la 2e semaine, une *circulation utéroplacentaire primitive* débute (Fig. 4.6). Pendant ce temps, le cytotrophoblaste s'organise en travées cellulaires qui s'infiltrent au niveau du syncytiotrophoblaste, constituant les *villosités trophoblastiques primaires*. Vers la fin de la 2e semaine, le blastocyste est implanté en profondeur et la muqueuse utérine est cicatrisée (Fig. 4.6).

À la même période, le *bouton embryonnaire* se différencie en un feuillet *hypoblastique* et un feuillet *épiblastique* qui constituent le *disque embryonnaire didermique* (Fig. 4.6). Les cellules épiblastiques donnent naissance aux *amnioblastes* et délimitent avec eux la *cavité amniotique*. Les cellules hypoblastiques sont en continuité avec la *membrane exocœlomique* et délimitent avec elle la *vésicule vitelline* (lécithocèle) *primitive* (Fig. 4.4). Vers la fin de la 2e semaine apparaît le mésenchyme extra-embryonnaire, entre trophoblaste, amnios et membrane exocœlomique. Ce mésenchyme extra-embryonnaire va bientôt se vacuoliser pour former le *cœlome extra-embryonnaire* ou *cavité choriale* (Fig. 4.6). Le *mésenchyme extra-embryonnaire* tapissant cytotrophoblaste et amnios devient la *somatopleure* extra-embryonnaire et celui qui tapisse la vésicule vitelline prend le nom de *splanchnopleure* extra-embryonnaire (Fig. 4.6).

La 2e semaine est marquée par le chiffre 2 :

- le trophoblaste se différencie en deux couches : cytotrophoblaste et syncytiotrophoblaste ;
- le bouton embryonnaire est constitué de deux couches : épiblaste et hypoblaste ;
- le mésenchyme extra-embryonnaire se clive en deux couches : somatopleure et splanchnopleure ;
- il s'est formé deux cavités : cavité amniotique et vésicule vitelline.

L'*implantation* se fait à la fin de la 1re semaine. Les cellules trophoblastiques envahissent l'endomètre à l'aide d'enzymes protéolytiques. Anormalement, on peut observer des implantations ectopiques dans la trompe, le cul-de-sac de Douglas, le mésentère ou l'ovaire (*grossesses extra-utérines*).

QUESTIONS PRATIQUES

1 ● La 2e semaine de développement est dite la semaine des « deux ». Quelles sont les structures dont la mise en place justifie cette formulation ?

2 ● Lors de l'implantation, le trophoblaste envahit les tissus maternels et, contenant environ 50 % de gènes paternels, il représente un corps étranger. Pourquoi le produit de conception n'est-il pas l'objet d'un rejet par le système immunitaire maternel ?

3 ● Une femme pense être enceinte. Elle se plaint d'œdème et de pertes vaginales et les examens mettent en évidence un taux plasmatique élevé d'hCG, la présence de tissu placentaire, l'absence d'embryon décelable. Comment expliquer cette situation ?

4 ● Une jeune femme relate un retard de règles de 2 mois et accuse une violente douleur abdominale. Quel est le premier diagnostic que suggère cette situation et comment le confirmer ?

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 5

Troisième semaine du développement (disque embryonnaire tridermique)

GASTRULATION : FORMATION DU MÉSOBLASTE ET DE L'ENTOBLASTE

Le principal événement de la 3e semaine du développement est la *gastrulation*, processus au cours duquel se mettent en place les trois feuillets de l'*embryon tridermique*, *ectoblaste*, *mésoblaste* et *entoblaste*. La gastrulation commence avec l'apparition de la *ligne primitive* à la surface de l'épiblaste (Fig. 5.1 et 5.2A). Au début, cette ligne est mal définie (Fig. 5.1), mais elle devient bien visible chez l'embryon de 15 à 16 jours, sous forme d'une étroite rainure bordée de chaque côté par de légers épaississements. L'extrémité antérieure (crâniale) de la *ligne primitive*, que l'on appelle *nœud primitif* (nœud de Hensen), est constituée d'une légère surélévation entourant une petite dépression centrale (Fig. 5.2). Des cellules épiblastiques migrent en direction de la ligne primitive (Fig. 5.2). Lorsqu'elles l'atteignent, elles prennent un aspect renflé, se détachent de l'épiblaste et glissent au-dessous de lui (Fig. 5.2B, C). C'est l'*invagination*. Cette migration et la spécification cellulaire ultérieure sont contrôlées par le *facteur 8 de croissance fibroblastique* (FGF8), synthétisé par les cellules de la ligne primitive. Ce facteur de croissance contrôle les mouvements cellulaires en inhibant l'expression de l'E-cadhérine, une protéine qui, normalement associe les cellules épiblastiques les unes aux autres. FGF8 agit aussi sur la différenciation des cellules du mésoblaste en intervenant comme régulateur de l'expression du gène *Brachyury* (T). Après invagination, un contingent de ces cellules, repoussant l'hypoblaste, va former l'*entoblaste dans l'embryon* ; un autre contingent, qui se développe entre épiblaste et entoblaste, va former le *mésoblaste*, et les cellules épiblastiques restantes deviennent l'*ectoblaste*. Ainsi l'épiblaste, par ce processus de gastrulation, est à l'origine de ces trois feuillets cellulaires de l'embryon (Fig. 5.2B), à la source de tous les tissus et organes.

Plus les cellules superficielles viennent s'infiltrer entre l'épiblaste et l'hypoblaste, plus elles se répandent en direction latérale et antérieure (Fig. 5.2). Petit à petit, elles migrent dans l'embryon jusqu'au-delà du bord du disque et entrent en contact avec le mésoblaste extra-embryonnaire qui tapisse la vésicule vitelline et la cavité amniotique. En direction antérieure, elles passent de part et d'autre de la *plaque préchordale*. La plaque préchordale elle-même se forme entre l'extrémité de la notochorde et la *membrane pharyngienne*. La *membrane pharyngienne*, à l'extrémité crâniale (antérieure) du disque, est constituée d'une zone dépourvue de mésoblaste où ectoblaste et entoblaste adhèrent intimement. Elle représente la future limite profonde de la cavité buccale. La plaque préchordale provient des premières cellules qui migrent au niveau du nœud primitif pour se diriger en position céphalique. La plaque préchordale jouera ensuite un rôle important dans l'induction du cerveau antérieur (prosencéphale) (Fig. 5.2 et 5.3).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |
Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |
| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

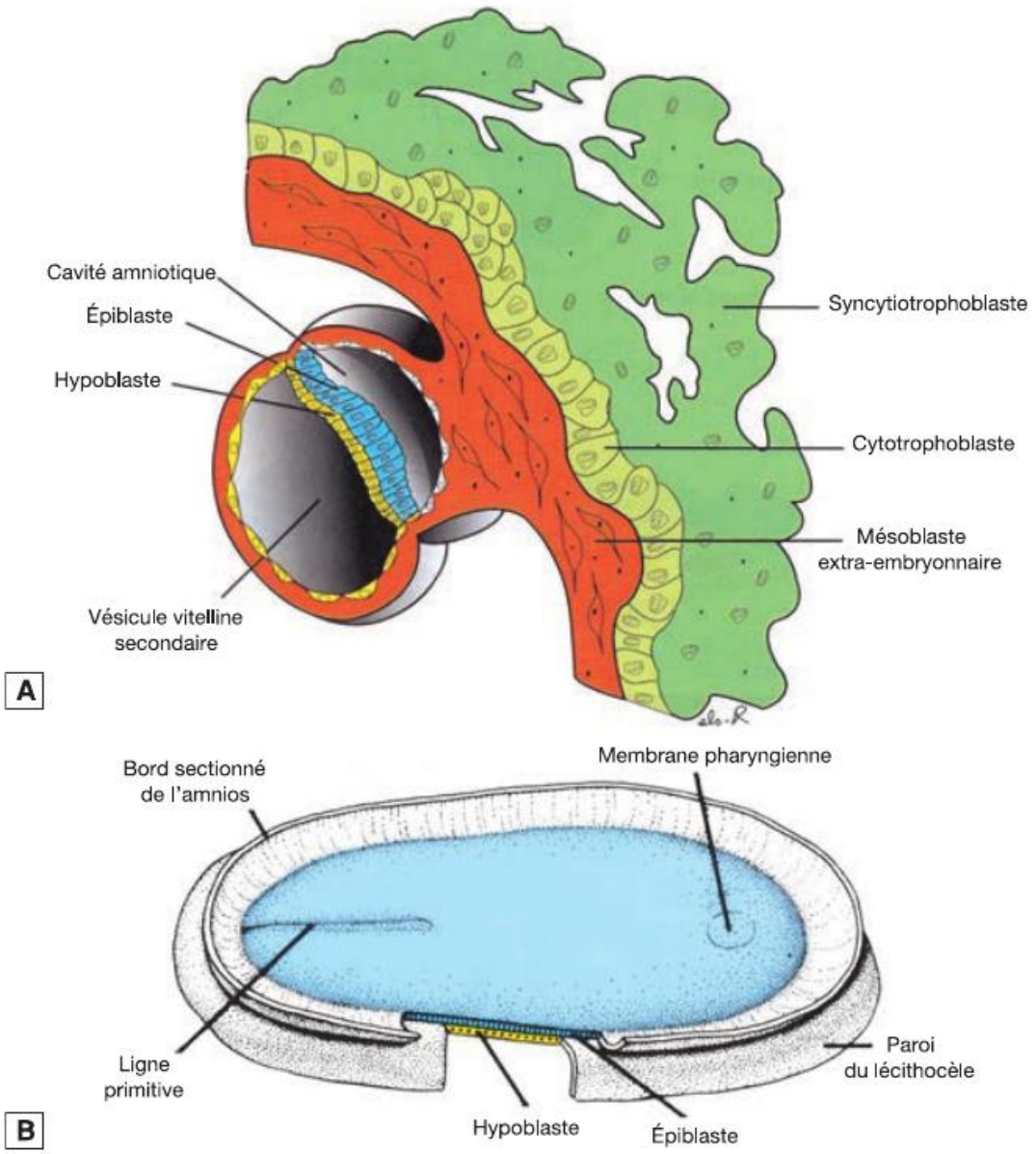


Figure 5.1 / A. Le site d'implantation de l'œuf à la fin de la 2e semaine. **B.** Vue schématique du disque embryonnaire à la fin de la 2e semaine du développement. La cavité amniotique a été ouverte pour montrer une vue dorsale de l'épiblaste. Latéralement, on a retiré l'amnios et la paroi de la vésicule vitelline pour montrer l'hypoblaste et l'épiblaste au contact l'un de l'autre. La ligne primitive forme une légère dépression à la partie caudale de l'embryon.

FORMATION DE LA NOTOCHORDE

Les cellules qui vont constituer la *notochorde* s'invaginent dans la région du nœud primitif et migrent sur la ligne médiane en direction crâniale, jusqu'à la *plaque préchordale* (Fig. 5.3). Elles s'infiltrent dans l'hypoblaste de sorte que, pendant une courte durée, la ligne médiane de l'embryon comporte deux couches de cellules, qui forment le *canal chordal* (Fig. 5.3B). Lorsque l'hypoblaste est remplacé par les cellules entoblastiques qui s'invaginent sur la ligne primitive, les cellules qui vont donner la notochorde prolifèrent et se détachent de l'entoblaste. Elles forment alors la plaque chordale puis un cordon cellulaire plein, la *notochorde définitive* (Fig. 5.3C) positionnée en avant (prolongement céphalique) sous le tube neural en formation. La notochorde induit la différenciation du squelette axial. L'élongation de la notochorde est un processus dynamique : l'extrémité antérieure

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

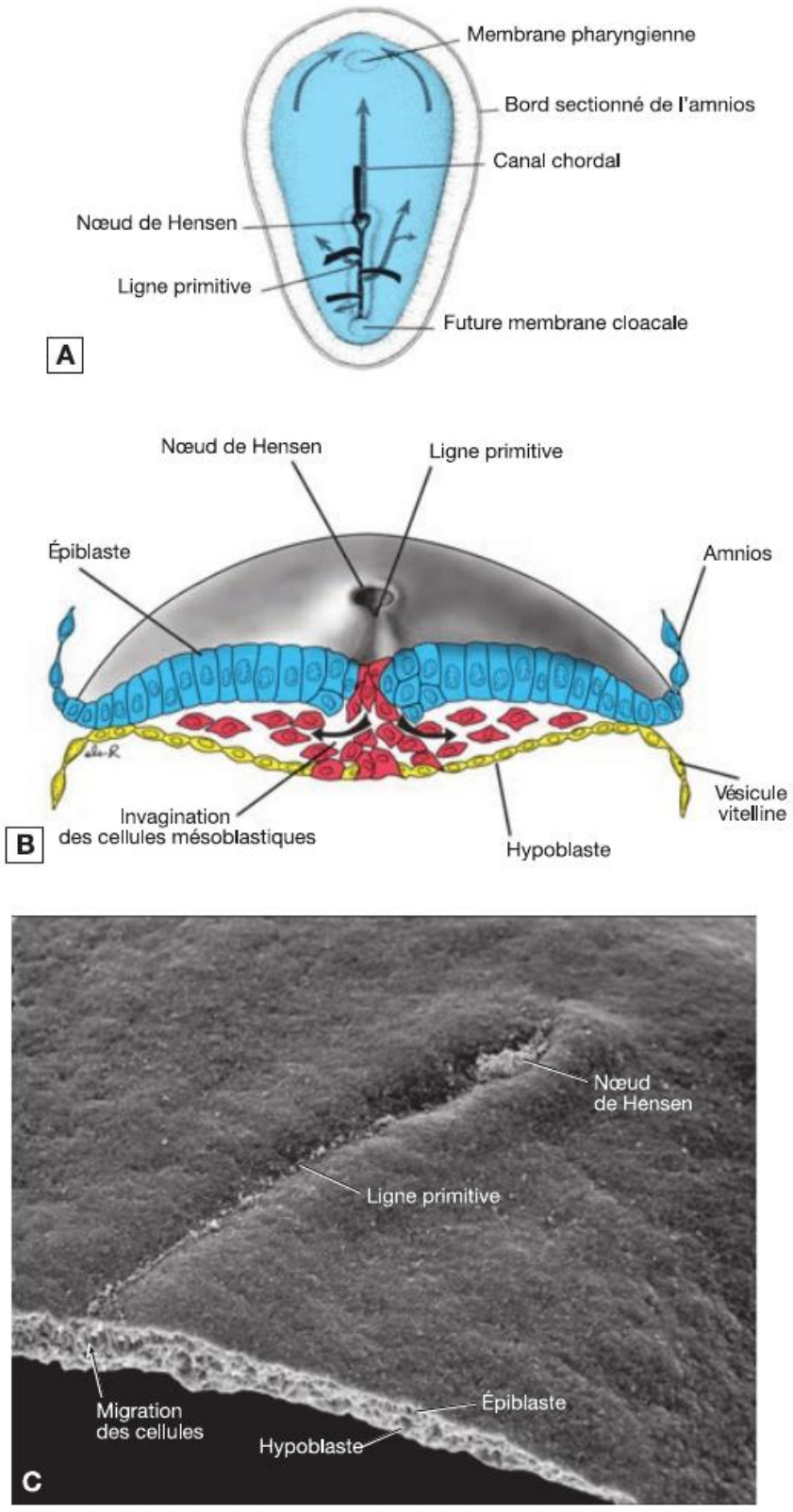


Figure 5.2 / **A.** Vue dorsale d'un embryon de 16 jours indiquant les mouvements d'invagination des cellules d'origine épiblastique à travers la ligne primitive et le nœud (flèches noires) et leur migration entre l'hypoblaste et l'épiblaste (flèches grisées discontinues). **B.** Coupe transversale à 15 jours passant par la ligne primitive (au niveau indiqué en **A**) montrant l'invagination des cellules épiblastiques. Les premières cellules qui s'invaginent repoussent l'hypoblaste pour former l'entoblaste définitif. Une fois cet entoblaste en place, les nouvelles cellules qui s'invaginent vont donner le mésoblaste intra-embryonnaire. Les flèches montrent les cellules épiblastiques qui se détachent de la ligne primitive. **C.** Vue dorsale d'un embryon montrant le nœud primitif et la ligne primitive, au niveau d'une section à travers la ligne primitive (préparation schématisée par la figure **B**).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

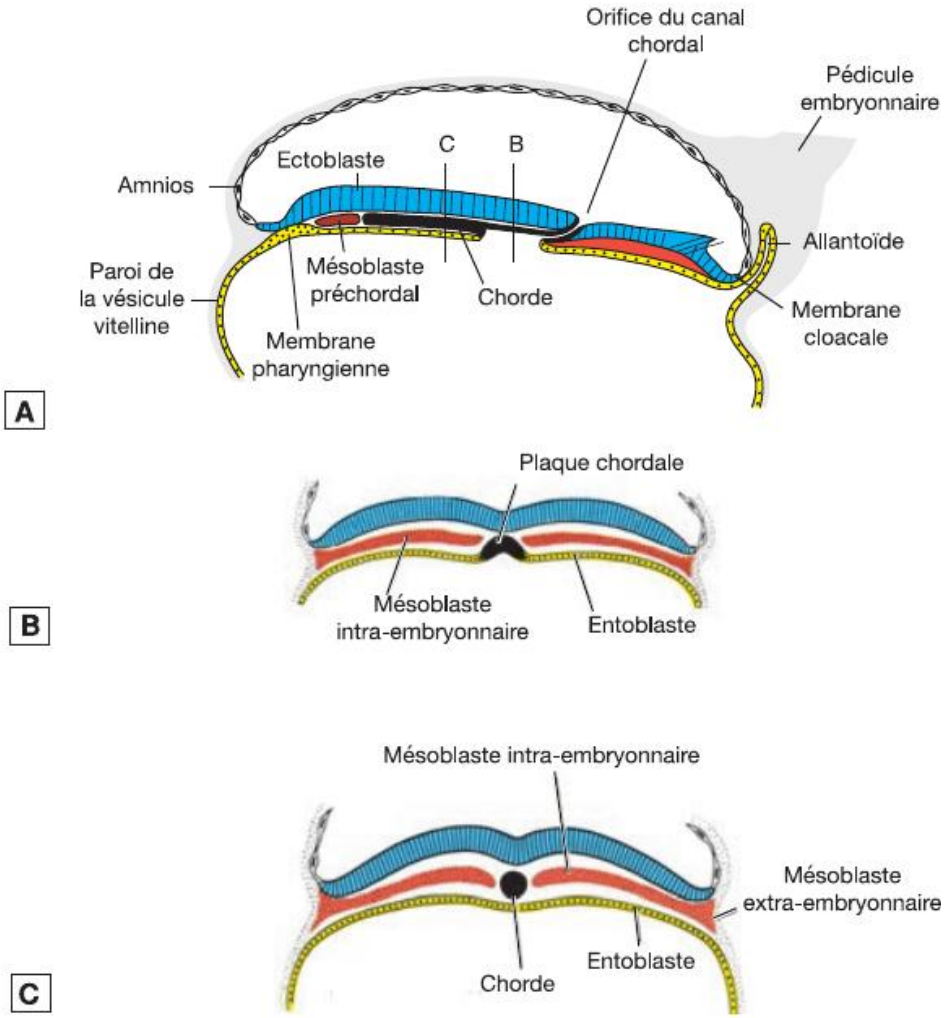


Figure 5.3 / Vues schématiques illustrant la formation de la notochorde. Les cellules destinées à la notochorde migrent à travers la ligne primitive et s'infiltrent dans l'entoblaste pour former la plaque chordale qui s'individualise de l'entoblaste et donne ensuite la notochorde définitive. Ces événements survenant selon une séquence antéropostérieure, la notochorde définitive se développe en commençant par la région céphalique. **A.** Coupe sagittale schématique d'un embryon de 17 jours. L'extrémité la plus crâniale de la notochorde définitive est déjà formée ; au même moment, les cellules les plus caudales contribuent à la plaque chordale avec les cellules de l'entoblaste. *Noter que certaines cellules ont migré en avant de la notochorde. Ces cellules mésoblastiques, contribuent à la plaque préchordale qui participe à l'induction du prosencéphale.* **B.** Coupe transversale schématique passant par la plaque chordale. Bientôt, celle-ci va se détacher de l'entoblaste pour devenir la notochorde définitive. **C.** Vue schématique de la notochorde définitive.

se forme en premier et les régions caudales se forment ensuite tandis que la ligne primitive se déplace vers l'arrière. Vers l'avant, la notochorde en formation se développe jusqu'à la plaque préchordale, juste en arrière de la membrane pharyngienne. À l'extrémité caudale, elle se termine au niveau du nœud de Hensen. À ce niveau, le *canal neurentérique* met temporairement en communication cavité amniotique et vésicule vitelline (Fig. 5.3A).

La *membrane cloacale* se forme à l'extrémité caudale du disque embryonnaire (Fig. 5.2A). Comme la membrane pharyngienne, elle est constituée de deux feuillets, ectoblastique et entoblastique étroitement adhérents, sans interposition de mésoblaste. Lors de l'apparition de la membrane cloacale, la paroi postérieure de la vésicule vitelline émet un petit diverticule qui se développe dans le pédicule embryonnaire, le *diverticule allantoïdien* ou *allantoïde*. Il apparaît vers le

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

16e jour du développement (Fig. 5.3A). Chez certains vertébrés inférieurs, l'allantoïde devient un organe important qui sert de réservoir pour les produits d'excrétion du système rénal ; chez l'homme, il reste rudimentaire mais peut être impliqué dans le développement de certaines malformations de la vessie (voir chapitre 16, p. 308).

MISE EN PLACE DES AXES DU CORPS DE L'EMBRYON

Les *axes antéropostérieur (cranio ou céphalocaudal), dorsoventral et gauche-droite* du corps de l'embryon sont déterminés précocement durant l'embryogenèse probablement au stade morula, avec les axes antéropostérieur et dorsoventral déterminés avant l'axe gauche-droite. Au stade blastocyste, l'axe antéropostérieur est déjà spécifié, et les cellules qui formeront l'*entoblaste viscéral antérieur* à la partie crânial du feuillet entoblastique du disque didermique (Fig. 5.4) migrent en direction de ce qui deviendra le pôle céphalique. À ce stade didermique, les cellules de l'entoblaste viscéral antérieur expriment des gènes essentiels à la formation de la tête, en particulier les facteurs de transcription *OTX2, LIM1* et *HESX1* ainsi que les facteurs sécrétés *Cerberus* et *Lefty1* (des membres de la famille du TGF-β) qui inhibent l'expression de *Nodal* (lui aussi membre de la famille du TGF-β). Ces interactions induisent la mise en place de l'extrémité crânial de l'embryon. À l'extrémité caudale de l'embryon, l'absence d'expression de *Cerberus* et de *Lefty1* permet l'expression de *Nodal*. Ce signal induit la mise en place et le maintien de la ligne primitive (Fig. 5.4). Une fois la ligne primitive formée, *Nodal* stimule l'expression de nombreux gènes responsables de la formation du mésoblaste ventral et dorsal ainsi que de structures céphaliques et caudales.

Un autre membre de la famille des TGF-β, la *protéine 4 morphogénétique* de l'os (BMP4, *bone morphogenetic protein 4*), est sécrétée dans toute l'étendue du disque embryonnaire (Fig. 5.4). En présence de cette protéine et d'un autre facteur, le facteur de croissance fibroblastique (FGF, *fibroblast growth factor*), le mésoblaste sera ventralisé pour constituer les ébauches rénales (mésoblaste intermédiaire), les cellules sanguines et la paroi abdominale (mésoblaste latéral). En fait, tout le mésoblaste serait ventralisé si l'activité du facteur BMP4 n'était pas neutralisée par d'autres gènes exprimés dans le nœud primitif. Ainsi, des facteurs tels que *chordin* (activé par le facteur de transcription *goosecoid*), *noggin* et *follistatin* inhibent l'activité de BMP4. En conséquence, le mésoblaste crânial est dorsalisé pour se différencier en notochorde, somites et somitomères (Fig. 5.4). Le nœud primitif est aussi dénommé (centre) *organisateur*. Cette dénomination et ce rôle majeur lui ont été donnés par Hans Spemann il y a bientôt un siècle, qui découvrit ainsi l'induction (NdT : avec son élève Hilde Mangold) au niveau de la lèvre dorsale du blastopore, la structure analogue au nœud de Hensen chez l'embryon de Xénope. *Chordin*, *noggin*, et *follistatin*, ces trois gènes s'exprimeront aussi plus tard dans la notochorde et contribueront à l'induction du neurectoblaste dans la région antérieure.

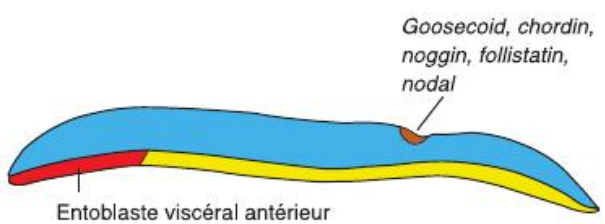


Figure 5.4 / Coupe sagittale passant par le nœud primitif et la ligne primitive schématisant l'expression des gènes impliqués dans la détermination des axes craniocaudal et dorsoventral. Les cellules situées au niveau de ce qui deviendra la partie crânial (antérieure) de l'embryon, formant l'entoblaste viscéral antérieur (AVE), expriment les facteurs de transcription *OTX2, LIM1* et *HESX1* et le facteur sécrété *Cerberus* qui contribuent au développement de la tête et induisent la région céphalique. Après la mise en place de la ligne primitive et au cours de la gastrulation, BMP4, sécrétée sur toute l'étendue du disque agit conjointement avec FGF pour « ventraliser » le mésoblaste sous forme de mésoblaste intermédiaire et de mésoblaste latéral. *Goosecoid* exprimé au niveau du nœud primitif contrôle l'expression de *chordin*. La protéine sécrétée conjointement avec noggin et follistatin, inhibe l'activité de BMP4, « dorsalisant » ainsi le mésoblaste pour le transformer en notochorde et en mésoblaste paraxial pour les régions céphaliques. Plus tard, l'expression de *Brachyury* T antagonise l'action « dorsalisante » de BMP4 dans les régions caudales de l'embryon.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Comme indiqué, *Nodal* est impliqué dans la mise en place et le développement de la ligne primitive. De même, le gène *HNF-3β* (*hepatocyte nuclear factor*) assure la mise en place du nœud de Hensen et induit plus tard la différenciation de différents territoires dans le cerveau antérieur et le cerveau moyen. En l'absence d'expression de *HNF-3β*, la gastrulation ne se déroule pas convenablement et les cerveaux antérieur et moyen ne se développent pas normalement. Comme mentionné précédemment, *goosecoid* active des inhibiteurs de BMP4 et contribue au contrôle du développement de la tête. Expérimentalement, une surexpression ou une sous-expression de ce gène entraîne de sévères malformations de la région céphalique, y compris des duplications, similaires à certaines formes de jumeaux siamois observées chez l'homme (*parapagia caudale*) (Fig. 5.5).

La formation du mésoblaste dorsal dans les régions moyenne et caudale de l'embryon est contrôlée par le gène *Brachyury* (T). Celui-ci est exprimé dans le nœud primitif, les cellules à l'origine de la notochorde et la notochorde elle-même. Ce gène est essentiel pour la migration des cellules au niveau de la ligne primitive. *Brachyury* code pour un facteur de transcription. Le domaine de liaison de l'ADN est appelé la *T-box* ; il y a plus de 20 gènes dans cette famille. Ainsi, la formation du mésoblaste dans ces territoires dépend de la présence du produit d'expression de ce gène. Son absence entraîne un raccourcissement de l'embryon dans l'axe longitudinal (dysgénésie caudale). L'importance du raccourcissement est corrélée à la période de survenue de la déficience de la protéine.

La *latéralisation* (*asymétrie gauche-droite*), s'établit également tôt dans le développement. Beaucoup d'organes ont un positionnement asymétrique, tels le cœur, les poumons, le tube digestif, le foie. Ce positionnement des organes et cette asymétrie sont orchestrés par une cascade de molécules signal et de gènes. Lors de l'apparition de la ligne primitive, l'expression de *FGF8* par le nœud primitif et la chorde induit l'expression du gène *Nodal* sur la seule partie gauche de l'embryon (Fig. 5.6A). L'expression de *Nodal* est restreinte au seul coté gauche en raison de l'accumulation asymétrique de *sérotonine* de ce même côté. Les fortes concentrations de sérotonine du côté gauche activent l'expression de *MAD3*, un facteur de transcription qui limite l'expression de *Nodal* au côté gauche du nœud primitif (Fig. 5.6B). Les gènes de la ligne médiane, tels *Sonic hedgehog* (SHH), *Lefty1* et *ZIC3* (un gène porté par le chromosome X qui code pour une protéine en doigt de zinc), contribuent à la mise en place de l'axe médian mais inhibent aussi l'expression de *Nodal* du côté droit. En fait, la protéine Nodal exprimée du côté gauche initie une cascade de signalisation qui inclut le gène *Lefty2* pour stimuler l'expression de *Pitx2* (Fig. 5.6B). Ce gène *Pitx2* est un gène à homéobox codant pour un facteur de transcription majeur pour la détermination du côté gauche de l'embryon. Il est fortement exprimé du côté gauche des ébauches du cœur, de l'estomac et de l'intestin primitif au moment où ces organes prennent leur positionnement asymétrique. Si ce gène est exprimé de manière ectopique du côté droit, cette expression anormale conduit à des *troubles de la latéralisation*, y compris un *situs inversus* et une dextrocardie (voir « Applications cliniques », p. 77).

Figure 5.5 / Parapagia caudale. Si le gène *Goosecoid* est hyperexprimé chez l'embryon de grenouille, on obtient un têtard bicéphale. Une hyperexpression de ce gène pourrait expliquer l'origine de ce type de jumeaux siamois.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

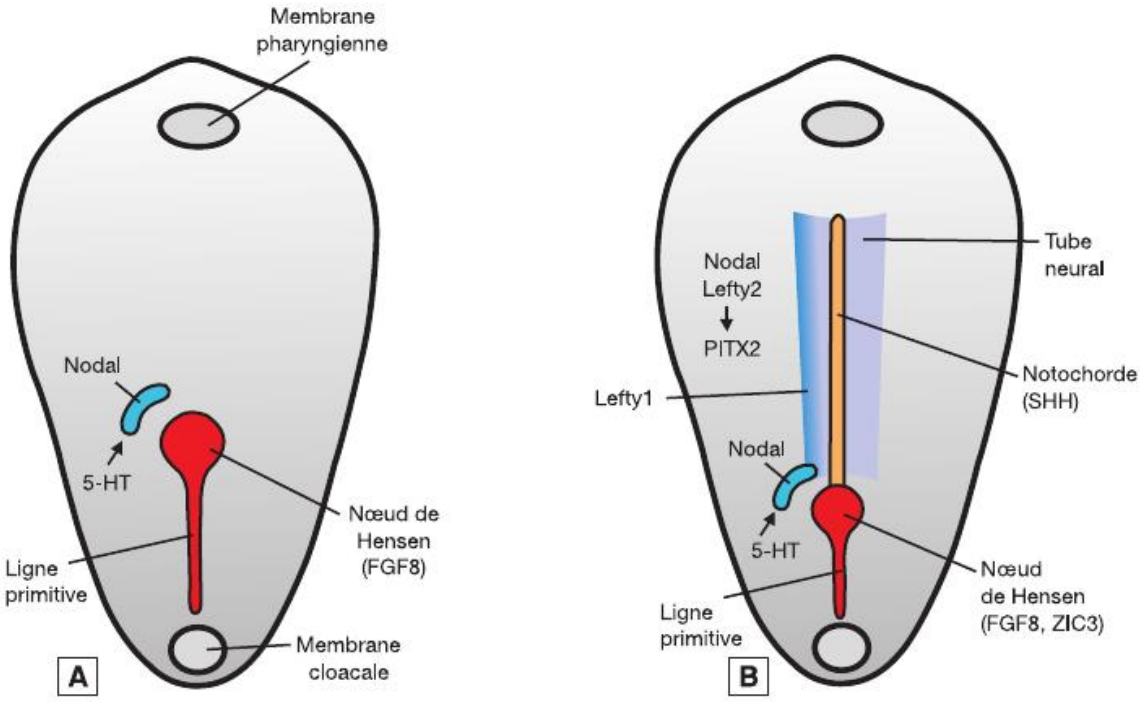


Figure 5.6 / Vues dorsales du disque embryonnaire montrant les zones d'expression des gènes qui établissent l'axe corporel gauche-droite. **A.** FGF8 (facteur de croissance fibroblastique 8), sécrété par le nœud de Hensen et la ligne primitive, entraîne l'expression de *Nodal* (gène membre de la famille TGF-β) dans une zone située à gauche à proximité du nœud. **B.** La sérotonine (5-HT) est fortement exprimée du côté gauche ; à travers le contrôle de l'expression du facteur de transcription *MAD3*, elle restreint l'expression de *Nodal* au seul côté gauche du nœud primitif. La MAO (monoamine oxydase), qui dégrade la sérotonine est exprimée du côté droit du nœud, ce qui permet d'y maintenir une concentration basse en 5-HT. À son tour, l'expression de *Nodal* initie une cascade de signalisation qui conduit à l'expression du facteur de transcription *Pitx2*, chef d'orchestre de la latéralisation gauche. *Lefty1* et *SHH* sont exprimés au voisinage de la ligne médiane dans le mésoblaste et dans la notochorde respectivement, et pourraient servir de « barrières de la ligne médiane » et aussi réprimer du côté droit l'expression des gènes de latéralisation gauche. Les gènes impliqués dans la latéralisation droite sont mal connus mais le facteur de transcription *Snail* semble, à ce titre, jouer un rôle dans la régulation de gènes cibles importants.

Il est à noter que la sérotonine (5-HT), un neurotransmetteur, joue un rôle majeur dans la cascade de signalisation qui met en place la latéralité. La sérotonine est présente en forte concentration du côté gauche, elle active l'expression du facteur de transcription *MAD3* et restreint l'expression de *Nodal* au seul côté gauche (Fig. 5.6B).

Des expériences chez l'animal montrent que des altérations de la signalisation par la sérotonine peuvent conduire à un *situs inversus*, une dextrocardie, des malformations cardiaques et une variété de troubles de la latéralité appelés *hétérotaxie*. L'épidémiologie suggère que des malformations similaires peuvent survenir chez l'homme quand la signalisation de type sérotonine est perturbée par des agents pharmacologiques (voir « Applications cliniques », p. 79).

Les gènes régulateurs de la latéralisation droite sont encore incomplètement définis à l'heure actuelle. On sait seulement que l'expression du facteur de transcription *Snail* est localisée au mésoblaste latéral du côté droit et on pense donc qu'elle régule les gènes effecteurs responsables de la latéralisation droite. La raison pour laquelle cette cascade de signalisation est initiée à gauche demeure mystérieuse, mais le mécanisme pourrait impliquer le battement des *cils* des cellules du nœud de Hensen, dont les battements orientés créent un gradient en entraînant *Nodal* vers le côté gauche de l'embryon. Un autre mécanisme pourrait impliquer la création de gradient de signalisation à travers des *jonctions de type gap* et leurs transports ioniques.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

PLANIFICATION DES ÉVOLUTIONS CELLULAIRES AU COURS DE LA GASTRULATION

Les différentes régions de l'épiblaste qui migrent et pénètrent dans la ligne primitive ont été cartographiées et leur destinée a pu être déterminée (Fig. 5.7). Par exemple, les cellules qui pénètrent dans le secteur crânial du nœud forment la plaque préchordale et la notochorde, celles qui migrent latéralement et depuis l'extrémité crâniale de la ligne primitive donnent le *mésoblaste para-axial*, celles qui migrent vers la partie moyenne de la ligne primitive donnent le *mésoblaste intermédiaire*, et celles qui migrent à travers la partie caudale de la ligne primitive forment le *mésoblaste latéral*. Enfin, celles qui migrent au niveau de l'extrémité de cette partie caudale rejoignent la vésicule vitelline et contribuent au *mésoblaste extra-embryonnaire* (avec l'*hypoblaste* issu de la vésicule vitelline primitive).

CROISSANCE DU DISQUE EMBRYONNAIRE

Initialement plat et circulaire, le disque embryonnaire s'allonge progressivement : l'extrémité crâniale s'élargit et l'extrémité caudale demeure étroite (Fig. 5.2A). L'expansion du disque embryonnaire se fait surtout dans la région céphalique, la région de la ligne primitive demeurant de dimensions inchangées. La croissance et l'élongation de la région céphalique sont dues à une migration cellulaire continue depuis la région de la ligne primitive en direction crâniale. L'invagination des cellules superficielles et leur migration antérieure et latérale se poursuivent jusqu'à la fin de la 4e semaine. À ce stade, la ligne primitive régresse, s'estompe et disparaît.

La fourniture de nouvelles cellules à partir de la ligne primitive dans la partie caudale jusqu'à la fin de la 4e semaine a une influence importante sur le développement de l'embryon. Dans la région céphalique, les feuillets commencent leur différenciation spécifique vers le milieu de la 3e semaine, tandis que dans la région caudale, cette différenciation ne commence qu'à la fin de la 4e semaine. Ainsi, la gastrulation et la mise en place initiale des feuillets se poursuivent à l'extrémité caudale alors qu'à l'extrémité crâniale, des différenciations plus spécifiques ont déjà commencé qui se poursuivront ensuite en direction craniocaudale.

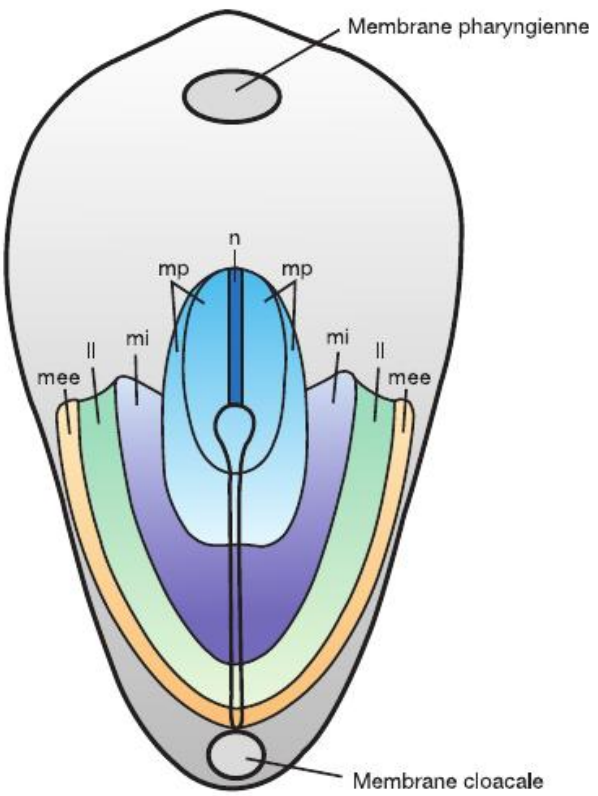


Figure 5.7 / Vue dorsale du disque embryonnaire montrant la ligne primitive et les territoires épiblastiques d'origine des futures populations de cellules mésoblastiques. Les cellules provenant de territoires définis de l'épiblaste migrent à travers le nœud de Hensen et la ligne primitive pour former le mésoblaste. Les cellules migrant par le pôle crânial du nœud forment la notochorde (n), celles qui migrent plus en arrière dans le nœud et au début de la ligne primitive forment le mésoblaste para-axial (mp ; somitomères et somites) ; celles qui migrent à la partie moyenne de la ligne primitive forment le mésoblaste intermédiaire (mi ; appareil urogénital) ; celles qui migrent vers la partie caudale de la ligne primitive forment le mésoblaste de la lame latérale (ll ; paroi du corps, membres) ; celles qui migrent par l'extrémité la plus caudale contribuent à la formation du mésoblaste extra-embryonnaire (mee ; chorion).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Applications cliniques

Malformations associées à la gastrulation

Le début de la 3e semaine, qui correspond au début de la gastrulation, est une période de grande sensibilité aux agents tératogènes. À ce stade, on peut dresser une cartographie des nombreuses ébauches d'organes ou de systèmes (œil, cerveau et autres territoires) en voie de différenciation, sensibles à différents agents tératogènes. Par exemple, des études chez l'animal montrent que de fortes doses d'alcool à ce stade détruisent les cellules au niveau de la ligne médiane à l'extrémité crâniale du disque embryonnaire, entraînant des malformations des structures craniofaciales médianes et produisant une *holoprosencéphalie* (voir chapitre 17, p. 355). Chez un enfant souffrant d'une telle malformation, le cerveau antérieur est de petite taille, les ventricules latéraux peuvent fusionner en une cavité unique, les yeux sont rapprochés (hypotélorisme). Ce stade, 2 semaines environ après la fécondation, correspond à 4 semaines environ après les dernières règles, une période à laquelle la femme peut difficilement se rendre compte qu'elle a commencé une grossesse. En conséquence, elle peut ne pas être amenée à prendre des précautions (NdT : concernant la prise d'alcool, par exemple) qu'elle prendrait si elle se savait enceinte.

La gastrulation elle-même peut être perturbée par des facteurs génétiques ou tératogènes externes. Ainsi, au cours de la *dysgénésie caudale* (*sirénomélie*), il y a un défaut de production de mésoderme au niveau de l'extrémité caudale de l'embryon. Le mésoblaste caudal contribue à la formation des membres inférieurs, de l'appareil urogénital (mésoblaste intermédiaire) et des vertèbres lombosacrées, différentes structures atteintes dans ce type de malformation.

On décrit un large spectre de malformations chez les sujets atteints de sirénomélie : hypoplasie et fusion des membres inférieurs, anomalies vertébrales, agénésie rénale, imperforation anale, anomalies du tractus génital (Fig. 5.8A, B). Dans l'espèce humaine, ces malformations peuvent être associées à un diabète maternel. Chez la souris, des anomalies des gènes *Brachyury* (T), *WNT* et *Engrailed* peuvent entraîner des phénotypes similaires.

Tumeurs congénitales associées à la gastrulation

Des reliquats de la ligne primitive peuvent persister dans la région sacrococcygienne. Ces amas de cellules pluripotentes prolifèrent et donnent naissance à des tumeurs, les *tératomes sacrococcygiens* (Fig. 5.9). Ces tumeurs contiennent généralement des dérivés des trois feuillets embryonnaires. Ce sont les plus fréquentes des tumeurs du nouveau-né. Leur fréquence est de 1 cas sur 37 000 naissances. Ces tumeurs peuvent également résulter d'une anomalie de migration des *gonocytes primordiaux* qui ne se positionneraient pas dans la crête génitale (voir chapitre 2, p. 18).

Malformations congénitales impliquant des anomalies de la latéralité

Le *situs solitus* fait référence à un positionnement normal des viscères. Dans le *situs inversus*, il y a une transposition en miroir de tous les viscères droits et gauches thoraciques et abdominaux. Dans *le situs ambigus* ou *hétérotaxie*, le positionnement d'un ou plusieurs viscères est anormal (par rapport à l'asymétrie prévue), ou alors il y a des phénomènes d'isomérisme (deux oreillettes identiques au niveau du cœur) ou d'inversions (inversions des deux ventricules cardiaques). On considère qu'il s'agit de *troubles de la latéralisation* dus à des anomalies de mise en place de l'axe gauche-droite. Les patients avec de tels troubles n'ont pas un *situs inversus* complet mais apparaissent avoir de manière prédominante des viscères organisés des deux côtés, soit sur un « mode gauche », soit sur « un mode droit ». Les anomalies de la rate reflètent ces différences : les patients avec une hétérotaxie de type gauche ont une polysplénie, ceux avec une bilatéralité droite ont une asplénie ou une rate hypoplasique.

Les personnes avec un *situs inversus* n'ont pas de risque plus élevé pour d'autres malformations (sauf *a minima* au niveau cardiaque), mais leur descendance a un risque plus important de troubles de la latéralisation et de malformations cardiaques sévères. Environ 20 % des porteurs de *situs inversus* complet présentent des bronchectasies et des sinusites chroniques dues à une anomalie des cils vibratiles (*syndrome de Kartagener*). Il est intéressant de

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 5.8 / Deux cas de syrénomélie (dysgénésie caudale). L'absence de mésoblaste dans la région lombo-sacrée entraîne une fusion des membres inférieurs associée à d'autres anomalies viscérales.

Figure 5.9 / Tératome sacro-coccygien, provenant de reliquats de la ligne primitive. Ces tumeurs peuvent dégénérer. Elles sont plus fréquentes dans le sexe féminin.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

remarquer que les cils vibratiles sont normalement présents à la partie ventrale du nœud primitif et qu'ils pourraient être impliqués dans la détermination gauche-droite au cours de la gastrulation.

Au contraire, les patients avec un *situs ambigus* (*hétérotaxie*) ont un fort risque de malformations congénitales associées, en particulier des troubles de la ligne médiane, telles des anomalies de fermeture du tube neural, une fente palatine, une atrésie anale, etc. De plus, 90 % d'entre eux présentent des anomalies cardiaques complexes. Le cœur a une organogenèse et un positionnement de latéralité complexes par rapport à d'autres organes, ce qui pourrait expliquer sa susceptibilité plus importante aux troubles de la détermination gauche-droite. Des mutations dans le gène *ZIC3*, un facteur de transcription de type doigt de zinc porté par le chromosome X provoque une *hétérotaxie liée à l'X*. Ces enfants ont des malformations multiples, incluant des anomalies du tube neural, des malformations des membres, un omphalocèle, et la plupart d'entre eux ont des malformations cardiaques sévères. L'association entre la latéralisation et les troubles de l'axe médian (anomalies du tube neural, fente palatine, etc.) suggère que les voies de signalisation impliquées dans la mise en place des axes antéro-postérieur et droite-gauche interagissent pour spécifier le positionnement correct des viscères et des autres structures.

La *sérotonine* (5-HT), un neurotransmetteur, est aussi une molécule signal importante au cours du développement pour la mise en place de la latéralité. L'expérimentation chez l'animal montre que des perturbations de la signalisation 5-HT produisent des *situs inversus*, une hétérotaxie, une dextrocardie et une grande variété d'anomalies cardiaques (voir chapitre 13). Les études épidémiologiques montrent que les enfants nés de mères traitées par des antidépresseurs du type *inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine* (Prozac®, Paxil®, Zoloft®, Lexapro®, Celexa®, etc.) ont un risque plus important de malformations cardiaques diverses et d'autres malformations congénitales, ce qui est un argument supplémentaire en faveur d'un rôle important de la sérotonine dans la mise en place de la latéralité.

ÉVOLUTION DU TROPHOBLASTE

Au début de la 3e semaine, le trophoblaste est caractérisé par un grand nombre de *villosités trophoblastiques primaires*, constituées par un axe cytotrophoblastique recouvert d'une couche de syncytiotrophoblaste (Fig. 5.10 et 5.11). Par la suite, des cellules mésenchymateuses pénètrent dans l'axe des villosités en direction de la caduque. Ainsi sont constituées les *villosités choriales de 2e génération* (secondaires) (Fig. 5.11).

Vers la fin de la 3e semaine, des cellules mésenchymateuses axiales commencent à se différencier pour donner des cellules sanguines et de petits capillaires apparaissent, constituant le réseau capillaire des villosités (Fig. 5.11). Ainsi sont constituées les *villosités choriales tertiaires* ou *villosités placentaires définitives*. Leur réseau capillaire entre en contact avec les capillaires qui se développent dans le mésenchyme extra-embryonnaire de la plaque choriale et du pédicule embryonnaire (Fig. 5.12 et 5.13). Ces vaisseaux entrent en contact à leur tour avec le système circulatoire intra-embryonnaire, établissant les premières connexions entre l'embryon et le placenta. Ainsi, lorsque le cœur commence à battre à la 4e semaine, le placenta est apte à fournir à l'embryon l'oxygène ainsi que les nutriments qui lui sont essentiels.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

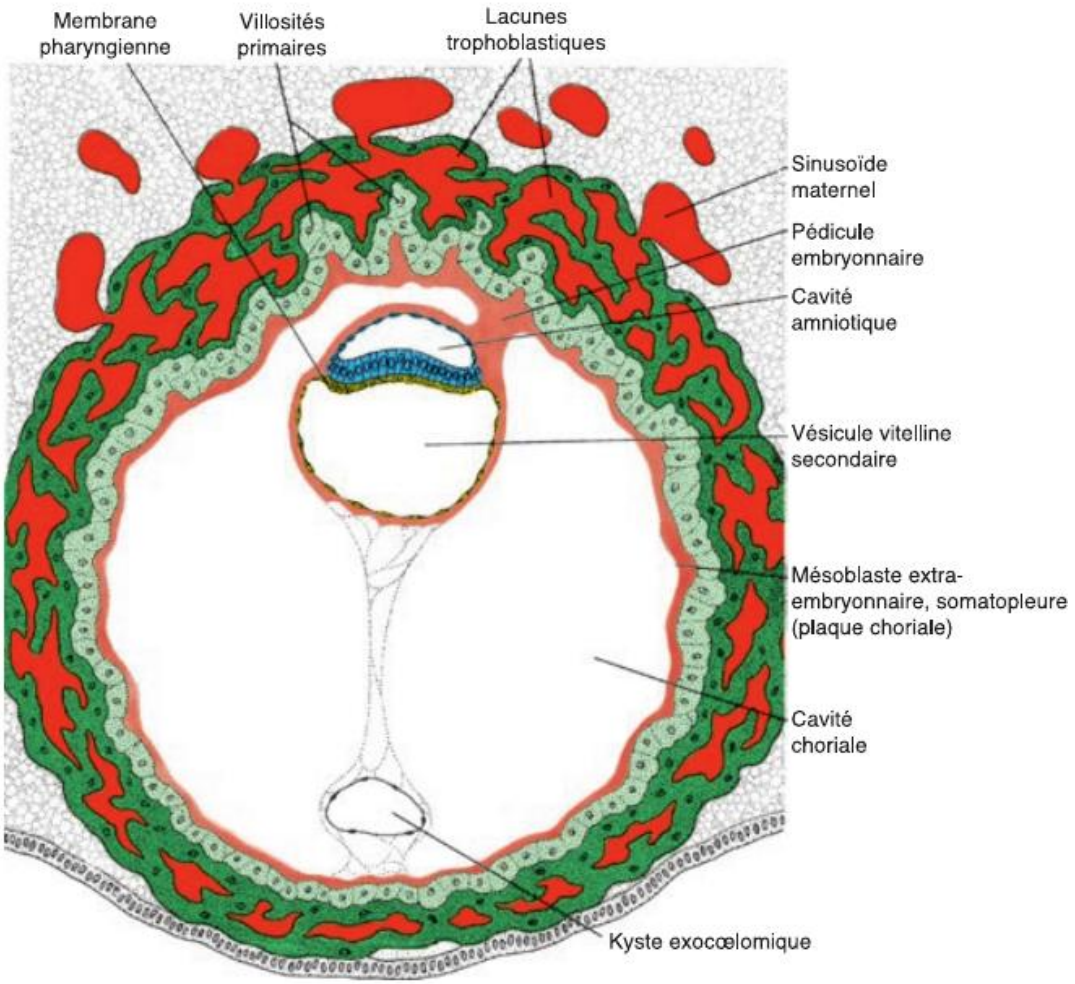


Figure 5.10 / Embryon au 13e jour montrant le site d'implantation avec ses villosités primaires trophoblastiques qui commencent à être envahies par le mésoblaste de la plaque choriale.

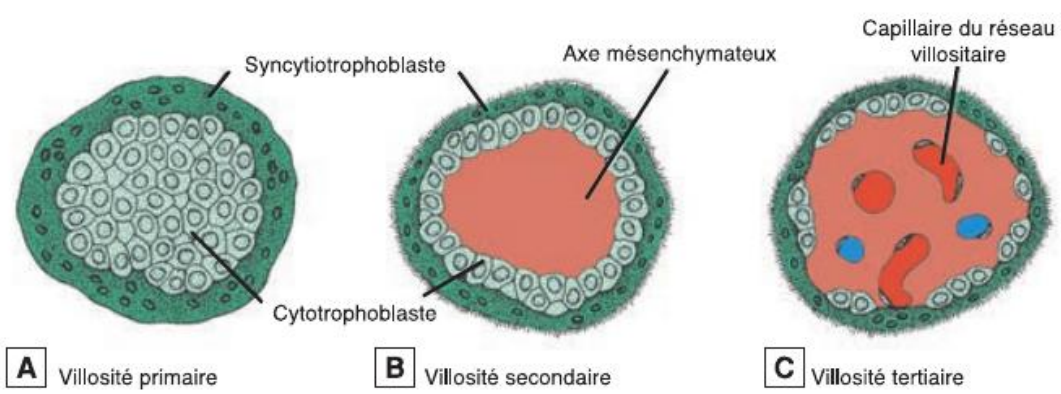


Figure 5.11 / Le développement des villosités choriales. **A.** Coupe transversale d'une villosité primaire montrant un axe de cellules cytotrophoblastiques entourées par une couche de syncytiotrophoblaste. **B.** Coupe transversale d'une villosité choriale secondaire avec un axe mésenchymateux tapissé d'une couche unistratifiée de cellules cytotrophoblastiques, recouverte à son tour par du syncytiotrophoblaste. **C.** Villosité tertiaire (définitive). Présence de nombreux capillaires et veinules dans le mésenchyme des villosités choriales.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

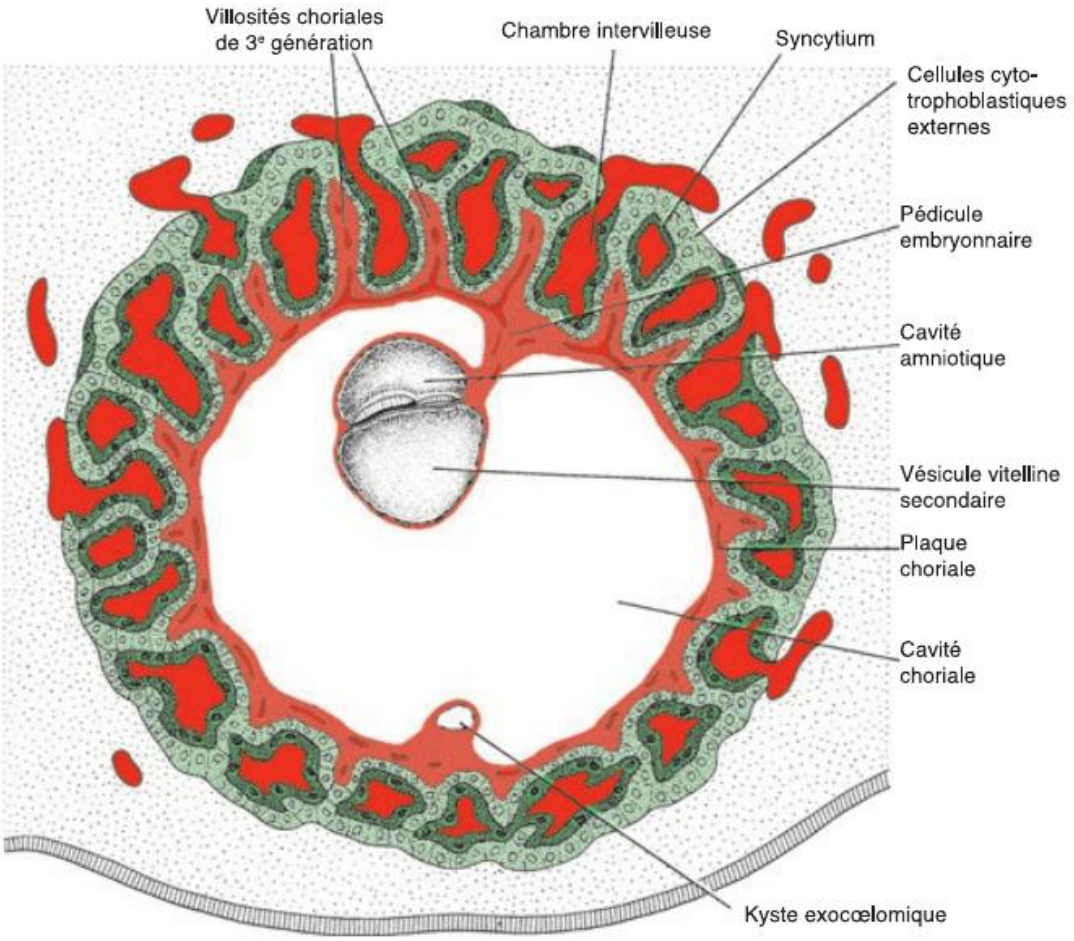


Figure 5.12 / Embryon présomitique et trophoblaste à la fin de la 3e semaine de développement. Les villosités secondaires et tertiaires donnent au trophoblaste son aspect radiaire caractéristique. Les espaces intervilleux, présents dans tout le trophoblaste, sont bordés de syncytiotrophoblaste. Les cellules cytotrophoblastiques entourent entièrement le trophoblaste et sont en contact direct avec l'endomètre ; l'embryon est suspendu dans la cavité choriale par le pédicule embryonnaire.

Pendant ce temps, les cellules cytotrophoblastiques des villosités traversent progressivement le syncytium pour atteindre l'endomètre maternel. Là, elles entrent en contact avec les expansions similaires des villosités choriales voisines, formant ainsi une mince *coque cytotrophoblastique externe* (Fig. 5.12 et 5.13). Cette coque commence à apparaître au pôle embryonnaire puis elle s'étend jusqu'à entourer entièrement le trophoblaste, amarrant ainsi fermement l'œuf en développement à l'endomètre (Fig. 5.12). Les villosités qui vont de la *plaque choriale* à la *plaque basale* (ou *déciduale* : le territoire endométrial où le placenta se forme) sont appelées *villosités souches* ou *villosités crampons* (voir chapitre 8). Les *villosités libres* (terminales), qui se ramifient à partir des villosités crampons, sont le siège des échanges fœtomaternels.

Simultanément le cœlome externe s'agrandit et, vers le 19e ou 20e jour, l'embryon n'est plus attaché à sa coque trophoblastique que par un pédicule étroit, le *pédicule embryonnaire* (Fig. 5.12), qui formera plus tard le *cordon ombilical*, mettant en connexion le placenta et l'embryon.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

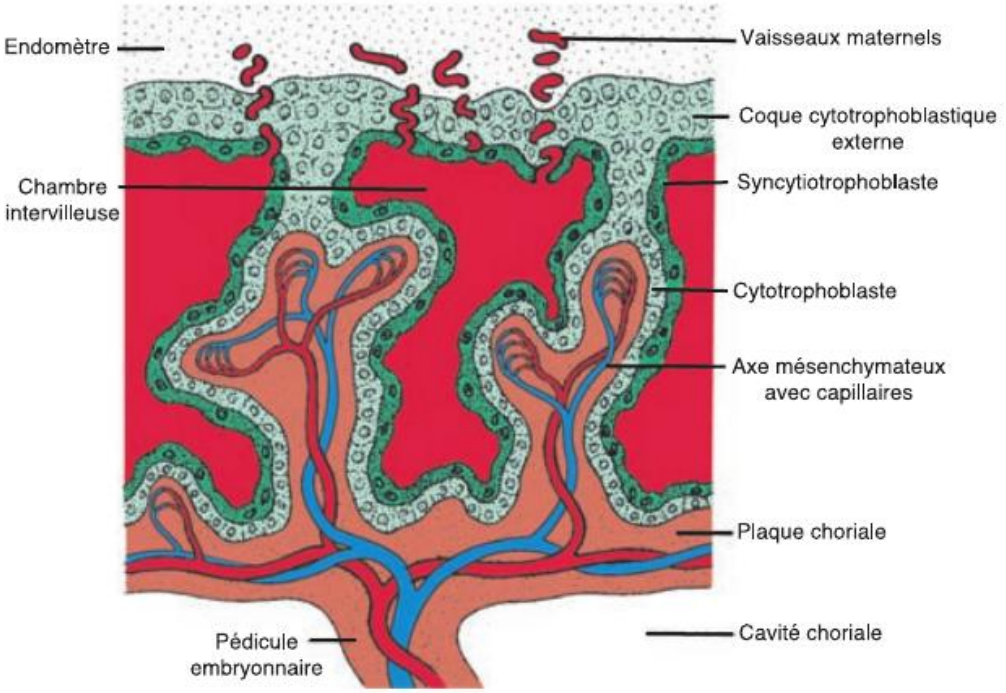


Figure 5.13 / Coupe longitudinale d'une villosité à la fin de la 4e semaine du développement. Remarquer que les vaisseaux maternels traversent la coque cytotrophoblastique pour pénétrer dans les chambres intervilleuses qui entourent les villosités. Les capillaires situés à l'intérieur des villosités sont en connexion avec les vaisseaux de la plaque choriale et du pédicule embryonnaire, en connexion à leur tour avec les vaisseaux intra-embryonnaires.

RÉSUMÉ

L'événement caractéristique de la 3e semaine est la *gastrulation*, marquée par l'apparition de la *ligne primitive* qui se termine à son extrémité crâniale par le *nœud primitif* (nœud de Hensen). Au niveau du nœud et de la ligne primitive, une partie des cellules de l'*épiblaste* s'invagine pour former deux nouveaux feuillets, l'*entoblaste* et le *mésoblaste*. Les cellules épiblastiques restantes constituent l'*ectoblaste*. Ainsi, l'épiblaste est à l'origine des *trois feuillets embryonnaires, ectoblaste, mésoblaste, entoblaste* qui vont constituer l'ensemble des tissus et organes (Fig. 5.2 et 5.3).

Les cellules qui vont donner naissance à la chorde s'invaginent au niveau du nœud primitif, progressent vers l'avant jusqu'à la plaque préchordale, s'infiltrent dans l'entoblaste, formant la *plaque chordale* (Fig. 5.3). Par la suite, la plaque chordale se détache de l'entoblaste pour se transformer en un cordon plein, la *notochorde*. Cette notochorde détermine un axe médian autour duquel s'effectuera le développement du squelette axial (Fig. 5.3). Les pôles crânial et caudal de l'embryon sont établis avant la formation de la ligne primitive. Les cellules hypoblastiques situées à la limite antérieure du disque didermique formeront l'*entoblaste viscéral antérieur* qui exprime les gènes formateurs de la tête, parmi lesquels *OTX2*, *LIM-1* et *HESX-1* et le facteur sécrété *Cerberus*. Ensuite, *Nodal*, gène de la famille TGF-β, est activé ; il initie et maintient l'intégrité du nœud de Hensen et de la ligne primitive. *BMP-4*, en présence de *FGF*, ventralise le mésoblaste au cours de la gastrulation pour former le mésoblaste intermédiaire et le mésoblaste latéral. *Chordin*, *noggin* et *follistatin* inhibent l'activité de BMP4 et dorsalisent le mésoblaste pour former la notochorde et les somitomères de la région céphalique. Dans la région caudale, la formation de ces structures est régulée par le gène *Brachyury* (T) (Fig. 5.4A). La latéralisation, (asymétrie gauche-droite) est régulée par une cascade de molécules de signalisation et de gènes. Tout d'abord, *FGF8*, sécrété par le nœud de Hensen et la ligne primitive, induit l'expression de *Nodal* et de *Lefty2* du côté gauche uniquement. Ces gènes stimulent l'expression de *Pitx2*, un gène maître codant pour un facteur de transcription contrôlant l'essentiel des mécanismes

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

conduisant à la latéralisation gauche (Fig. 5.6). La *sérotonine* (5-HT) joue aussi un rôle dans ces mécanismes en limitant l'expression de *Nodal* au côté gauche. Le positionnement asymétrique normal droite-gauche des viscères est appelé *situs solitus* alors que l'inversion complète de l'ensemble des viscères correspond au *situs inversus*. Quand seulement un ou plusieurs organes ont un positionnement anormal, on parle de *situs ambigus* ou *hétérotaxie*. Les personnes avec un *situs inversus* ont un risque faible d'avoir d'autres anomalies congénitales, mais leurs enfants ont un risque plus élevé de malformations, en particulier cardiaques. En revanche, les personnes avec une hétérotaxie ont un risque élevé d'être porteurs d'autres anomalies congénitales, en particulier des malformations cardiaques. Des variations des concentrations en sérotonine, ou des anomalies d'expression de gènes impliqués dans la latéralisation, tel *Pitx2*, ont pour effet des troubles de cette latéralisation tels une dextrocardie, un *situs inversus* et des malformations cardiaques. Des mutations du facteur de transcription *ZIC3*, type doigt de zinc, provoquent une *hétérotaxie liée à l'X*, avec des malformations cardiaques sévères et d'autres anomalies congénitales.

Le territoire d'origine des cellules épiblastiques qui migrent au niveau du nœud primitif et de la ligne primitive prédétermine leur évolution pour leur transformation en l'un ou l'autre des dérivés mésoblastiques et entoblastiques au cours de la gastrulation (Fig. 5.7).

À la fin de la 3e semaine, les trois feuillets embryonnaires fondamentaux (*ectoblaste, entoblaste et mésoblaste*) sont en place dans la région crâniale. Le même processus se déroule en position plus caudale jusqu'à la fin de la 4e semaine. La différenciation des tissus et organes commencée en position crâniale se poursuit en position caudale au fur et à mesure de la gastrulation.

Pendant ce temps, le trophoblaste a été le siège d'une évolution rapide. Les *villosités primaires* se sont pourvues d'un axe mésenchymateux au sein duquel sont apparus des capillaires (Fig. 5.12). Ces capillaires des villosités établissent des connexions avec les capillaires de la plaque choriale et du pédicule embryonnaire. Ainsi, à partir de cette période, les villosités placentaires sont en mesure d'assurer les échanges en oxygène et en métabolites de l'embryon (Fig. 5.13).

QUESTIONS PRATIQUES

1 • Une femme de 22 ans fait un abus d'alcool au cours d'une soirée et perd conscience. Trois semaines plus tard, elle constate ne pas avoir ses règles pour la seconde fois consécutive. Le test de grossesse est positif. Doit-elle s'inquiéter des conséquences possibles de son intempérance passagère sur le développement du bébé ?

2 • L'échographie détecte une masse volumineuse au voisinage du sacrum à la 28e semaine chez un fœtus de sexe féminin. Quelle peut être l'origine de cette masse et quels tissus peut-elle contenir ?

3 • L'échographie montre un fœtus à la face et au thorax bien développés mais présentant des anomalies au pôle caudal, reins absents, vertèbres lombaires et sacrées manquantes, membres inférieurs fusionnés. Quelle est l'origine de cette malformation ?

4 • Un enfant est atteint de polysplénie et d'une malposition du cœur. Comment ces deux malformations peuvent-elles être liées au cours du développement et à quelle période se sont-elles produites ? D'autres anomalies peuvent-elles être associées ? Quels sont les gènes concernés ? À quel moment de l'embryogénèse interviennent-ils ?

5 • Une jeune femme arrive en obstétrique, déprimée et en même temps en désir d'enfant. Elle explique que son compagnon prend des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comme antidépresseur et elle s'interroge sur l'idée de faire de même. Que lui conseillez-vous ?

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 6

De la 3e à la 8e semaine (période embryonnaire - organogenèse)

De la 3e à la 8e semaine du développement, période que l'on appelle *période embryonnaire ou période de l'organogenèse*, chacun des trois feuillets, *ectoblaste, entoblaste et mésoblaste*, va donner naissance à un certain nombre de tissus et d'organes spécifiques. À la fin de la période embryonnaire, les principaux appareils sont en place. L'organogenèse modifie considérablement l'aspect de l'embryon et les principales caractéristiques et formes extérieures du corps sont reconnaissables vers la fin du 2e mois.

DÉRIVÉS DE L'ECTOBLASTE

Au début de la 3e semaine, l'ectoblaste constitue un disque épithélial plat, plus large dans la région antérieure (céphalique) que dans la région postérieure, caudale (Fig. 6.1). L'apparition de la notochorde et du mésoblaste préchordal induit un épaississement de l'ectoblaste sus-jacent qui forme la *plaque neurale* (Fig. 6.2A, B). Les cellules de la plaque neurale vont constituer le *neurectoblaste* et leur induction représente le processus initial de la *neurulation*.

● Régulation moléculaire de l'induction du neurectoblaste

L'induction de la plaque neurale résulte de l'expression de *facteurs de croissance fibroblastique* (FGF) couplée à l'inhibition de l'activité de la *protéine 4 morphogénétique de l'os* (BMP4), un membre de la famille des *facteurs βde croissance et de différenciation* (TGF-β) qui est responsable de la ventralisation de l'ectoblaste et du mésoblaste. Le signal FGF initie probablement une différenciation de type neural, par un mécanisme inconnu, alors même qu'il réprime la transcription de *BMP* et stimule en amont l'expression de *chordin* et *noggin* qui inhibent directement l'activité de BMP. En présence de BMP4, qui diffuse dans le mésoblaste et l'ectoblaste de l'embryon au cours de la gastrulation, l'ectoblaste se transforme en épiderme et le mésoblaste forme le mésoblaste intermédiaire et latéral. Lorsque BMP4 est absente ou inactivée, l'ectoblaste se « neuralise » par défaut. L'inactivation de l'effet de BMP4 est due à la sécrétion de trois autres molécules, *noggin, chordin* et *follistatin* produites par l'organisateur (le nœud de Hensen), la chorde et le mésoblaste préchordal. Elles neuralisent l'ectoblaste en inhibant BMP4 et entraînent la transformation du mésoblaste en notochorde et mésoblaste paraxial (c'est la dorsalisation du mésoblaste). Cependant, ces inducteurs du tissu nerveux induisent seulement les cerveaux antérieur et moyen. L'induction des structures neurales plus caudales (cerveau postérieur et moelle épinière) dépend de la sécrétion de deux protéines, *WNT3a* et *FGF*. De plus, l'*acide rétinoïque* semble jouer un rôle dans l'organisation de l'axe antéropostérieur car il peut respécifier les territoires les plus crâniaux en les transformant en territoires plus postérieurs, ceci à

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

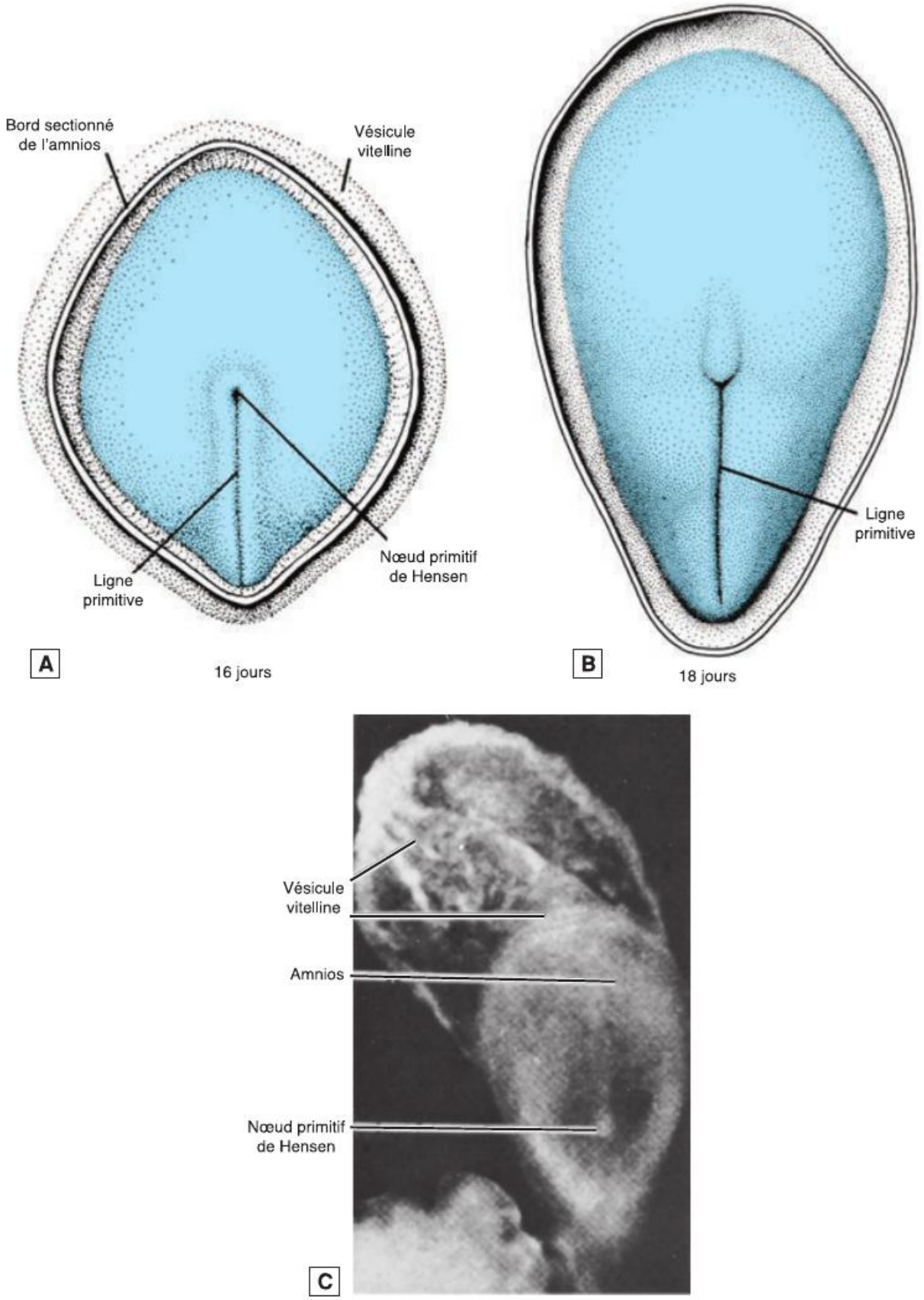


Figure 6.1 / **A.** Embryon présomitique de 16 jours vu par sa face dorsale. La ligne primitive et le nœud de Hensen sont visibles. **B.** Embryon de 18 jours (présomitique) vu par sa face dorsale. L'embryon a pris un aspect piriforme, sa partie céphalique étant plus large que sa partie caudale. **C.** Photographie d'un embryon humain de 18 jours, vue dorsale. Remarquer le nœud de Hensen et la notochorde qui y prend naissance. La vésicule vitelline a un aspect irrégulier. La longueur de l'embryon est de 1,25 mm et sa plus grande largeur de 0,68 mm.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

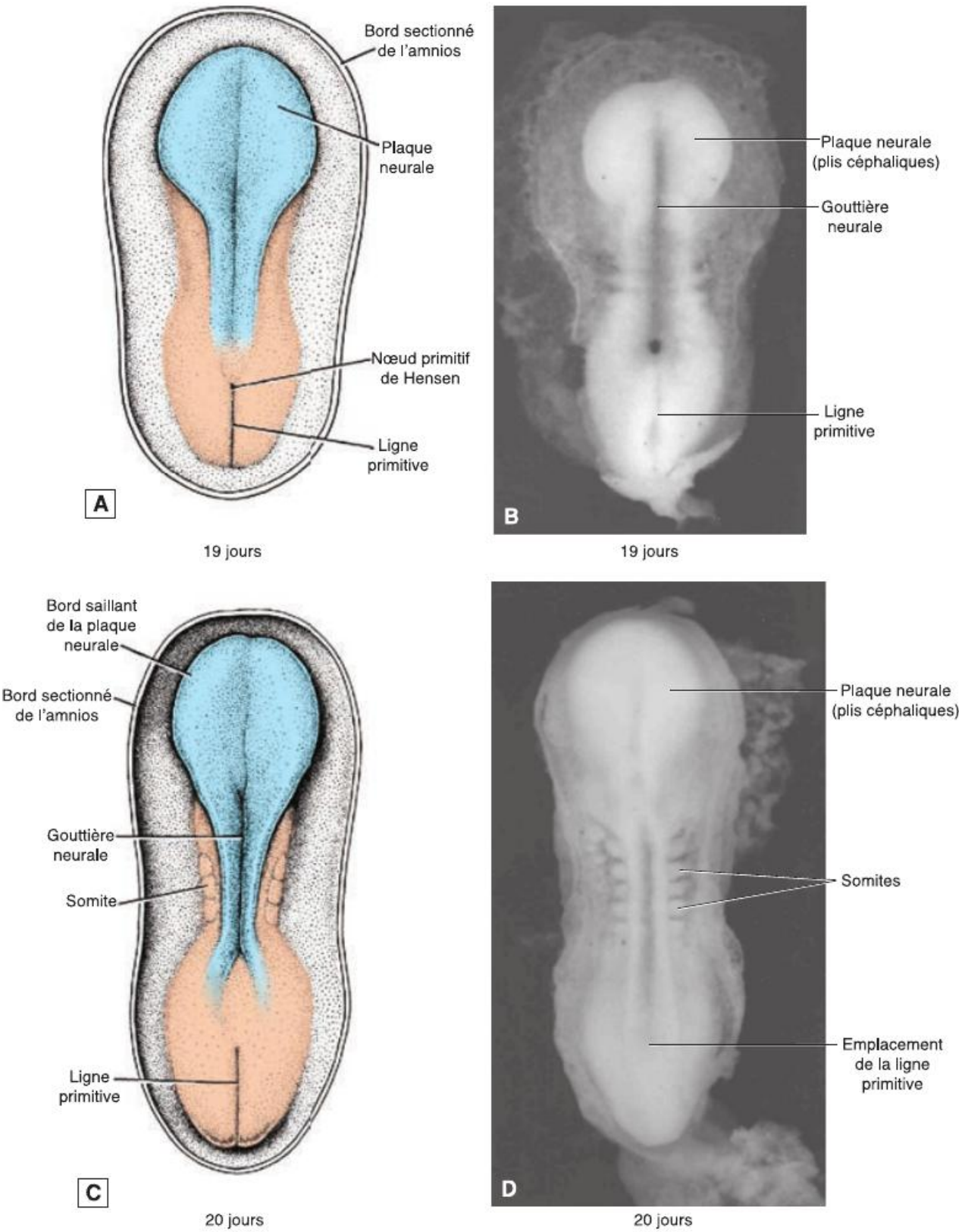


Figure 6.2 / A. Schéma d'embryon à la fin du stade présomitique (environ 19 jours, vue dorsale). L'amnios a été retiré. La plaque neurale est bien visible. **B.** Embryon humain de 19 jours environ vu par la face dorsale. **C.** Schéma d'embryon humain de 20 jours environ vu par la face dorsale, montrant l'apparition des premiers somites et la formation de la gouttière neurale. **D.** Embryon humain de 20 jours vu par la face dorsale.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

travers la régulation de l'expression de *gènes à homéobox* (boîte homéotique) (voir p. 104).

● Neurulation

La neurulation correspond à l'apparition de la plaque neurale et sa transformation en tube neural. Un des événements clés est le processus d'allongement de la plaque neurale et de l'axe du corps par le phénomène de convergence-extension, avec des mouvements cellulaires latéromédian dans les plans de l'ectoblaste et du mésoblaste. Ces mouvements, qui sont essentiels pour la mise en place du tube neural, sont sous le contrôle de mécanismes de signalisation de type polarité planaire (voir chapitre 1, p. 10). Au fur et à mesure de l'allongement de la plaque neurale, ses extrémités latérales se soulèvent pour former les bords d'un sillon médian qui devient la *gouttière neurale* (Fig. 6.2). Progressivement, ces bords se rapprochent et fusionnent sur la ligne médiane (Fig. 6.3A, B). Cette fusion commence dans la future région cervicale (5e somite) et se poursuit en direction antérieure (crâniale) et postérieure (caudale) (Fig. 6.3C, D), conduisant à la constitution du *tube neural*. Aux extrémités antérieure et postérieure de l'embryon, ce tube reste temporairement ouvert dans la cavité amniotique par les *neuropores antérieur* et *postérieur* (Fig. 6.3C, D et 6.4A). Le neuropore antérieur se ferme vers le 25e jour (stade 18 à 20 somites), tandis que le neuropore postérieur se ferme au 28e jour (stade 25 somites) (Fig. 6.4B). La neurulation est alors complète et le système nerveux central apparaît dès lors comme une formation tubulaire fermée, comprenant une portion cylindrique étroite caudale, la *moelle spinale*, et une portion céphalique plus large, caractérisée par plusieurs cavités, les *vésicules cérébrales* (voir chapitre 18).

● Dérivés des crêtes neurales

Tandis que les berges de la gouttière neurale se surélèvent et fusionnent, les cellules situées aux bords externes du neurectoblaste se dissocient de leurs voisines. Ces groupes cellulaires constituent les *crêtes neurales* (Fig. 6.5 et 6.6) qui subissent une *transition épithéliomésenchymateuse* au moment où elles quittent le neurectoblaste par migration pour s'incorporer au mésoblaste (le *mésoblaste* correspond à des cellules dérivées de l'épiblaste et des tissus extra-embryonnaires, le *mésenchyme* désigne un tissu conjonctif embryonnaire lâche sans référence à son origine).

Dans la région du tronc, les cellules des crêtes neurales quittent le neurectoblaste *après fermeture* du tube neural et migrent dans deux directions :

- un contingent dorsal traverse le derme et atteint l'épiderme par des orifices de la lame basale. Il est à l'origine des *mélanocytes* de la peau et des follicules pileux ;
- un contingent ventral traverse la moitié antérieure de chaque somite. Il est à l'origine des neurones de la racine postérieure des ganglions spinaux, des chaînes sympathiques, des *ganglions pré et intra-viscéraux du tube digestif*, des *cellules de la médullosurrénale* et des *cellules de Schwann* (Fig. 6.5).

Dans la région céphalique, les cellules des crêtes neurales se forment et migrent à partir de la gouttière neurale *avant la fermeture* du neuropore antérieur (Fig. 6.6). Elles contribuent à la formation du *squelette craniofacial*, des *neurones des noyaux des nerfs crâniens*, des *cellules gliales*, des *mélanocytes* et d'autres types cellulaires (Tab. 6.1). Les cellules des crêtes neurales sont

Tableau 6.1 / Dérivés des crêtes neurales.

Tissu conjonctif et os du crâne et de la face
Noyaux des nerfs crâniens (voir Tab. 18.3)
Cellules à calcitonine de la thyroïde
Cloison du bulbe artériel au niveau du cœur
Odontoblastes
Derme de la face et du cou
Ganglions spinaux
Chaîne sympathique et ganglions pré-aortiques
Ganglions parasympathiques du tube digestif
Médullosurrénale
Cellules de Schwann et autres cellules gliales
Méninges (cerveau antérieur)
Mélanocytes
Muscles lisses des vaisseaux sanguins de la face et du cerveau antérieur

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

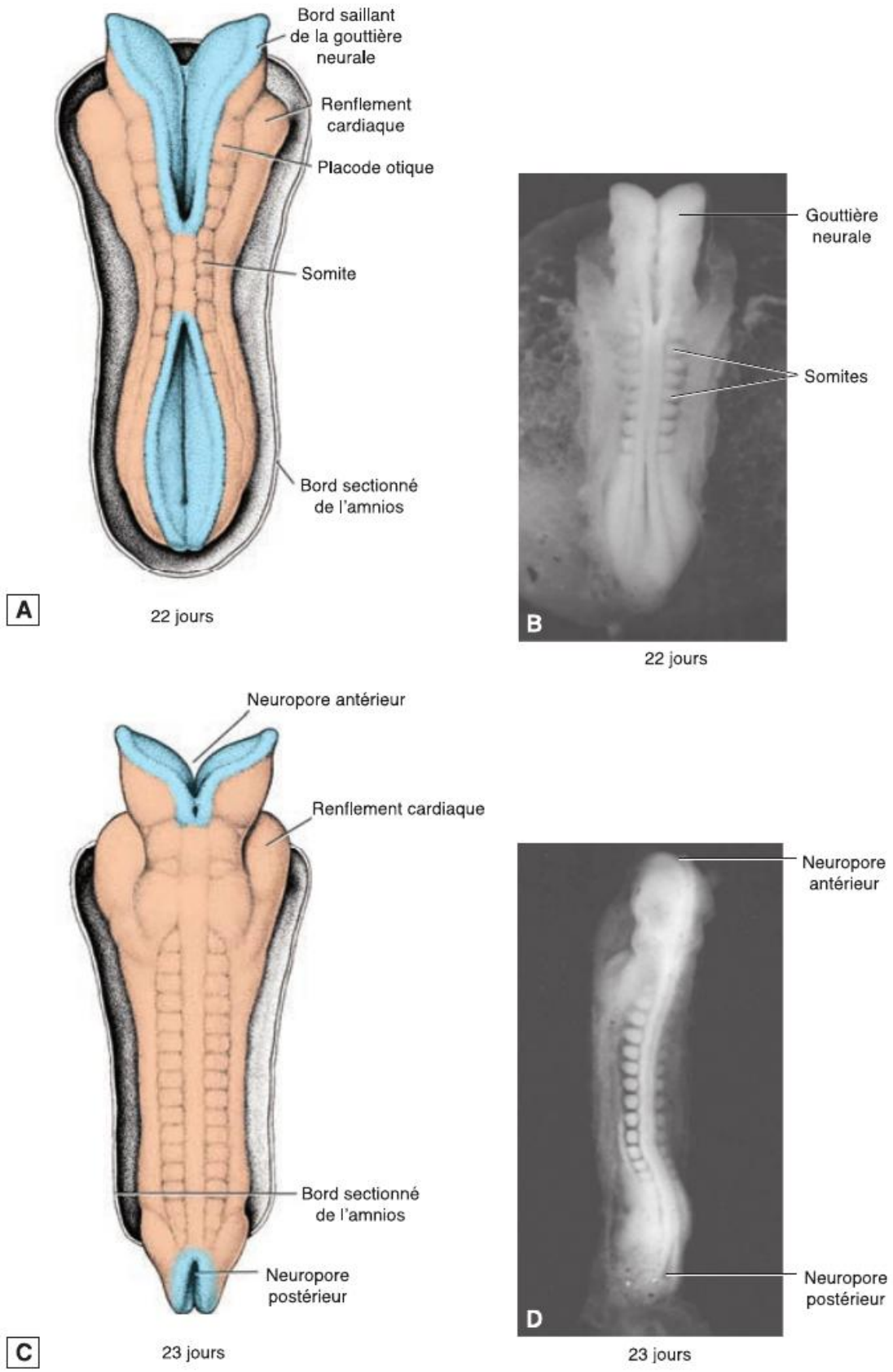


Figure 6.3 / **A.** Schéma de la vue dorsale d'un embryon humain d'environ 22 jours. On voit distinctement 7 somites de chaque côté du tube neural. **B.** Photo au même stade. **C.** Schéma d'une vue dorsale d'un embryon humain d'environ 23 jours. Remarquer le renflement cardiaque de chaque côté de la ligne médiane à la partie antérieure de l'embryon. **D.** Photo à 23 jours.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

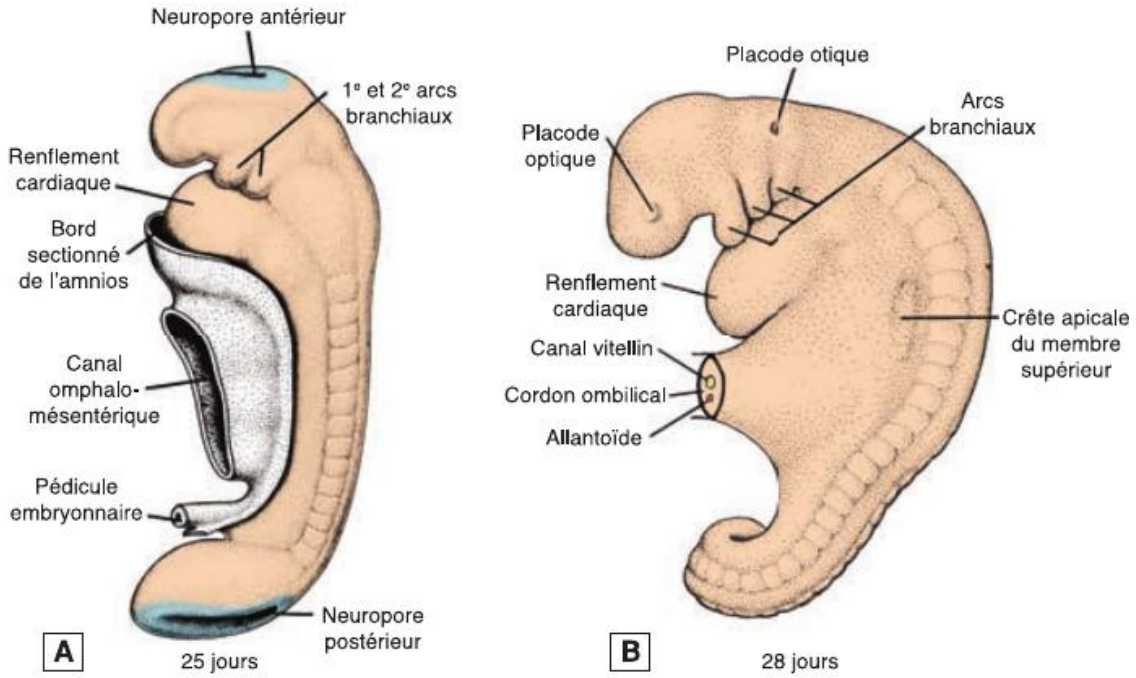


Figure 6.4 / A. Vue latérale d'un embryon au stade 14 somites (environ 25 jours). Remarquer le développement du renflement cardiaque et les deux premiers arcs branchiaux. **B.** Dessin schématique de la face gauche d'un embryon au stade 25 somites (environ 28 jours). On distingue les trois premiers arcs branchiaux et les placodes otique et optique.

d'une telle importance pour le développement embryonnaire, par leur participation à des tissus et organes très divers, qu'on les désigne quelquefois comme le *quatrième feuillet embryonnaire*. Sur un plan évolutif, ces cellules apparaissent avec les vertébrés et se développent au cours de la phylogenèse de manière extensive dans l'ensemble de l'embryon.

Régulation moléculaire de l'induction des crêtes neurales

L'induction des cellules des crêtes neurales requiert des interactions entre le neurectoblaste en formation et l'ectoblaste adjacent (épiderme) (Fig. 6.5A). On trouve des concentrations intermédiaires en BMP à la frontière entre les deux tissus. Les cellules de la plaque neurale sont exposées à de très faibles concentrations en BMP et l'ectoblaste de surface, au contraire, à de très fortes concentrations. Les protéines noggin et chordin régulent ces concentrations en agissant comme des inhibiteurs de BMP. Ces concentrations intermédiaires de BMP, associées à des protéines de type FGF et WNT induisent *PAX3* et d'autres facteurs de transcription qui spécifient les limites de la plaque neurale (Fig. 6.5A). À la suite, ces facteurs de transcription induisent une seconde vague d'autres facteurs de transcription, parmi lesquels *SNAIL* et *FOXD3*, qui spécifient les cellules des crêtes neurales, et *SLUG* qui est responsable de leur migration depuis le neurectoblaste. Ainsi, le devenir de l'ensemble de l'ectoblaste est sous la dépendance des concentrations en BMP : haut niveau pour induire la formation de l'épiderme, niveau intermédiaire pour les crêtes neurales, très faible niveau pour induire le neurectoblaste. Les BMP ainsi que d'autres membres de la famille des TGF-β, et les FGF régulent la migration des cellules des crêtes neurales, leur prolifération et leur différenciation. Expérimentalement, des concentrations anormales de ces protéines ont été associées à des troubles de la formation des dérivés des crêtes neurales dans la région céphalique (voir chapitre 17).

Au moment de la fermeture du tube neural, on voit apparaître à la partie céphalique de l'embryon deux autres *épaississements ectoblastiques* : la *placode otique* et la *placode optique* (Fig. 6.4B). Au cours du développement ultérieur, la placode otique s'invagine pour former la *cupule otique*.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

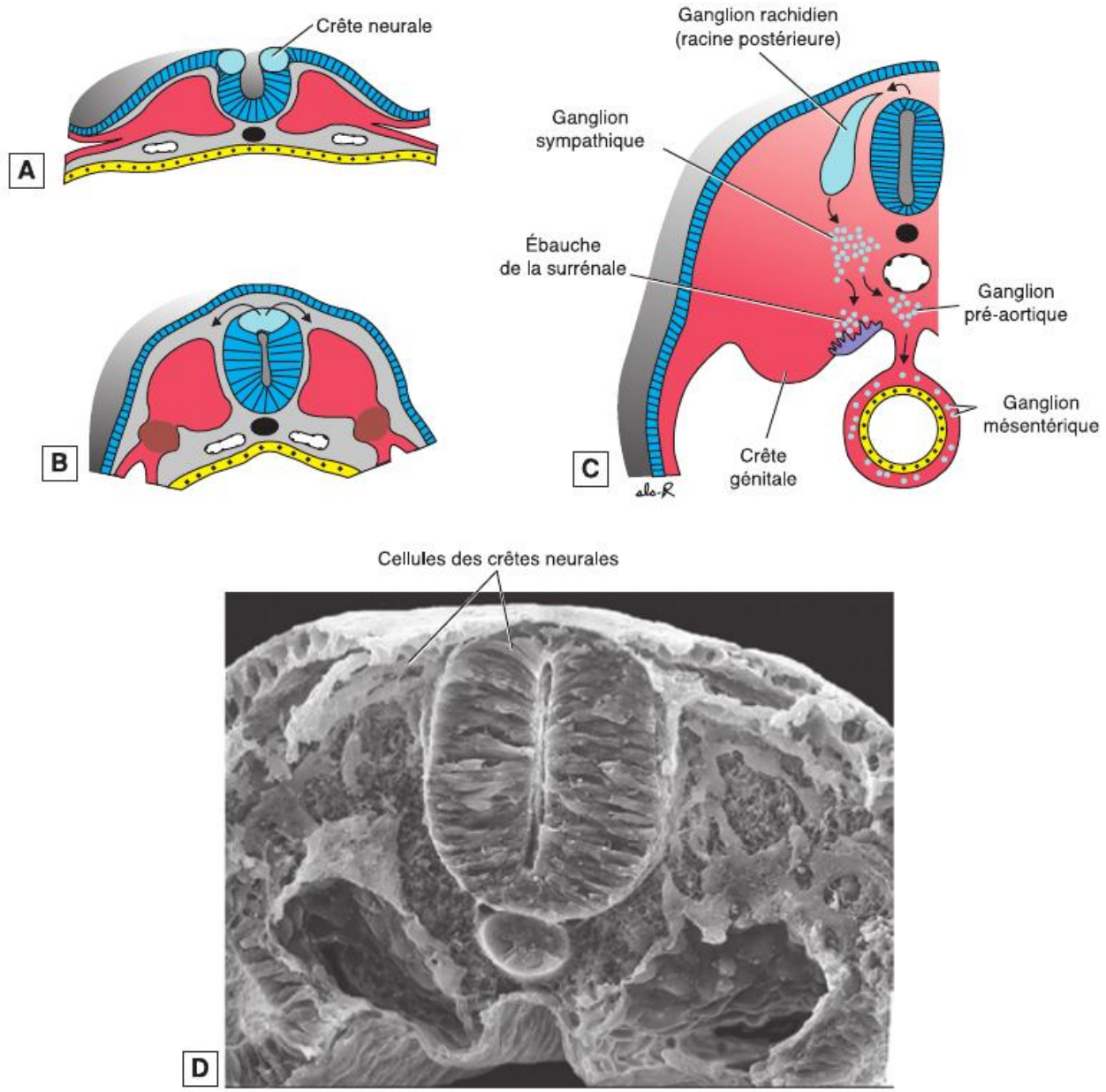


Figure 6.5 / Formation et migration des crêtes neurales au niveau de la moelle épinière. **A** et **B.** Les cellules des crêtes neurales initialement situées à l'union de la gouttière neurale et de l'ectoblaste superficiel s'en détachent à la fermeture du tube neural. **C.** Après migration, les cellules des crêtes neurales contribuent à un ensemble de structures parmi lesquelles les neurones des ganglions spinaux, les chaînes ganglionnaires sympathiques, la médullosurrénale, etc. (Tab. 6.1). **D.** Cellules des crêtes neurales visibles en microscopie électronique à balayage au sommet du tube neural.

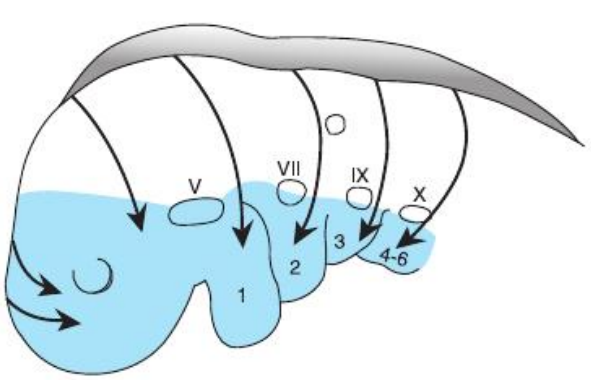


Figure 6.6 / Schéma montrant les voies de migration des cellules des crêtes neurales dans la région céphalique. Ces cellules quittent les crêtes neurales avant la fermeture du neuropore antérieur et migrent pour former des structures de la face et du cou (zone colorée en bleu). De 1 à 6, arcs branchiaux : V, VII, IX et X : placodes épibranchiales (voir chapitre 18, p. 395).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Vers la fin de la 4e semaine, elle se ferme par prolifération de l'ectoblaste superficiel, donnant naissance aux *vésicules otiques* qui donneront les organes de l'audition et de l'équilibration (voir chapitre 19). Vers la même période apparaît la *placode optique*. Cette placode va aussi s'invaginer et, au cours de la 5e semaine, perdre contact avec l'ectoblaste superficiel pour former le *cristallin* (voir chapitre 20).

En résumé, l'ectoblaste donne naissance à des organes et structures qui maintiennent le contact avec le monde extérieur : le système nerveux central, le système nerveux périphérique, l'épithélium sensoriel d'organes des sens. Dérivent également de l'ectoblaste : l'épiderme et ses annexes (poils, ongles, glandes cutanées), la glande mammaire, l'adénohypophyse, l'émail des dents.

Applications cliniques

Anomalies de fermeture du tube neural

Les *malformations du tube neural* résultent d'anomalies de la fermeture du tube neural. Si cette absence de fermeture survient dans la région céphalique, l'essentiel de l'encéphale ne se forme pas et on parle d'*anencéphalie* (Fig. 6.7A) (voir aussi chapitre 18). Si cette anomalie survient entre la région cervicale et la région caudale, on parle de *spina bifida* (Fig. 6.7B, C). La région la plus concernée par le *spina bifida* est la région lombosacrée (Fig. 6.7C), ce qui suggère que les mécanismes de fermeture dans cette région sont plus susceptibles aux facteurs génétiques ou environnementaux. L'anencéphalie est incompatible avec la vie et, dans la plupart des cas, elle est diagnostiquée avant la naissance, ce qui conduit à une interruption de grossesse. Les enfants avec un *spina bifida* ont des troubles neurologiques plus ou moins graves selon l'intensité et la nature de la lésion.

La fréquence de ces anomalies de fermeture du tube neural varie selon les régions. Ainsi, aux États-Unis, avant la mise en place d'un enrichissement des farines en acide folique, le taux moyen était de 1 naissance sur 1 000 (1/500 en Caroline du Nord et en Caroline du Sud). Dans certaines régions comme le nord de la Chine, il peut atteindre 1 naissance sur 200. Des facteurs génétiques et environnementaux divers semblent contribuer à cette variabilité. Les causes génétiques restent mal identifiées bien que l'on ait fait le lien récemment entre certaines mutations de *VANGL* et des cas familiaux. Le gène *VANGL* est impliqué dans la voie de signalisation de la polarité planaire (chapitre 1, p. 10) qui régule les phénomènes de convergence-extension, et ainsi contribue à l'élongation du tube neural et à sa fermeture.

Quelle que soit la région ou le pays concerné, la fréquence de ces malformations a été réduite par la prise d'*acide folique*. Ainsi, aux États-Unis, les taux sont aujourd'hui d'environ 1 naissance sur 1 500. On considère qu'on peut réduire la fréquence de ces malformations de 50 à 70 % si *400 µg* d'acide folique sont pris chaque jour (dose présente dans la plupart des compléments multivitaminés), en commençant le traitement 3 mois avant la conception et en le poursuivant pendant toute la durée de la grossesse. Dans la mesure où 50 % des grossesses sont non programmées, il est recommandé que toutes les femmes en âge de procréer prennent un traitement multivitaminique contenant 400 µg/j d'acide folique. De plus les femmes qui ont un enfant avec une anomalie de fermeture du tube neural, ou qui ont une histoire familiale de cette nature, devraient prendre 400 µg/j puis *4 000 µg/j* au moins 1 mois avant la conception jusqu'au 3e mois de gestation.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 6.7 / Exemples d'anomalies de fermeture du tube neural. **A.** Anencéphalie. **B et C.** Enfants atteints de *spina bifida* ; la plupart des cas touchent la région lombosacrée. La prise d'acide folique permet d'éviter 50 à 70 % de ces malformations.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

DÉRIVÉS DU MÉSOBLASTE

Initialement, les cellules du mésoblaste forment une mince couche de tissu à mailles lâches de part et d'autre de la ligne médiane (Fig. 6.8). Vers le 17e jour, un certain nombre de cellules proche de la ligne médiane se mettent à proliférer pour former une plaque épaisse, le *mésoblaste para-axial* (Fig. 6.8). Plus latéralement, le mésoblaste reste fin et constitue le *mésoblaste latéral* (*lame latérale*). À son niveau, on voit apparaître de nombreuses cavités interstitielles qui vont confluer, provoquant un clivage en deux feuillets (Fig. 6.8B, C) : la *somatopleure intra-embryonnaire, pariétale*, en continuité avec le mésenchyme extra-embryonnaire tapissant l'amnios, et la *splanchnopleure intra-embryonnaire, viscérale*, en continuité avec le mésenchyme tapissant la vésicule vitelline (Fig. 6.8C, D et 6.9). Ensemble, ces deux feuillets limitent une nouvelle cavité : le *cœlome interne*, lequel, de chaque côté de l'embryon, est en continuité avec le *cœlome externe*. Le territoire qui unit au début le mésoblaste para-axial et la lame latérale constitue le *mésoblaste intermédiaire* (Fig. 6.8B, D et 6.9).

● Mésoblaste para-axial

Vers le début de la 3e semaine, le mésoblaste para-axial s'organise en segments. Ces segments, ou *somitomères*, apparaissent d'abord dans la région céphalique de l'embryon puis ce phénomène de métamérisation se poursuit en direction céphalocaudale. Chaque somitomère est constitué de masses de cellules mésoblastiques enroulées autour d'une zone centrale. Dans la région céphalique, les somitomères contribuent en association avec les *neuromères* correspondant issus de la plaque neurale, au mésenchyme de la tête (voir chapitre 17). À partir de la région occipitale, puis progressivement vers la région caudale, les somitomères vont ensuite s'organiser en somites. La première paire de somites apparaît dans la région occipitale de l'embryon vers le 20e jour du déve-

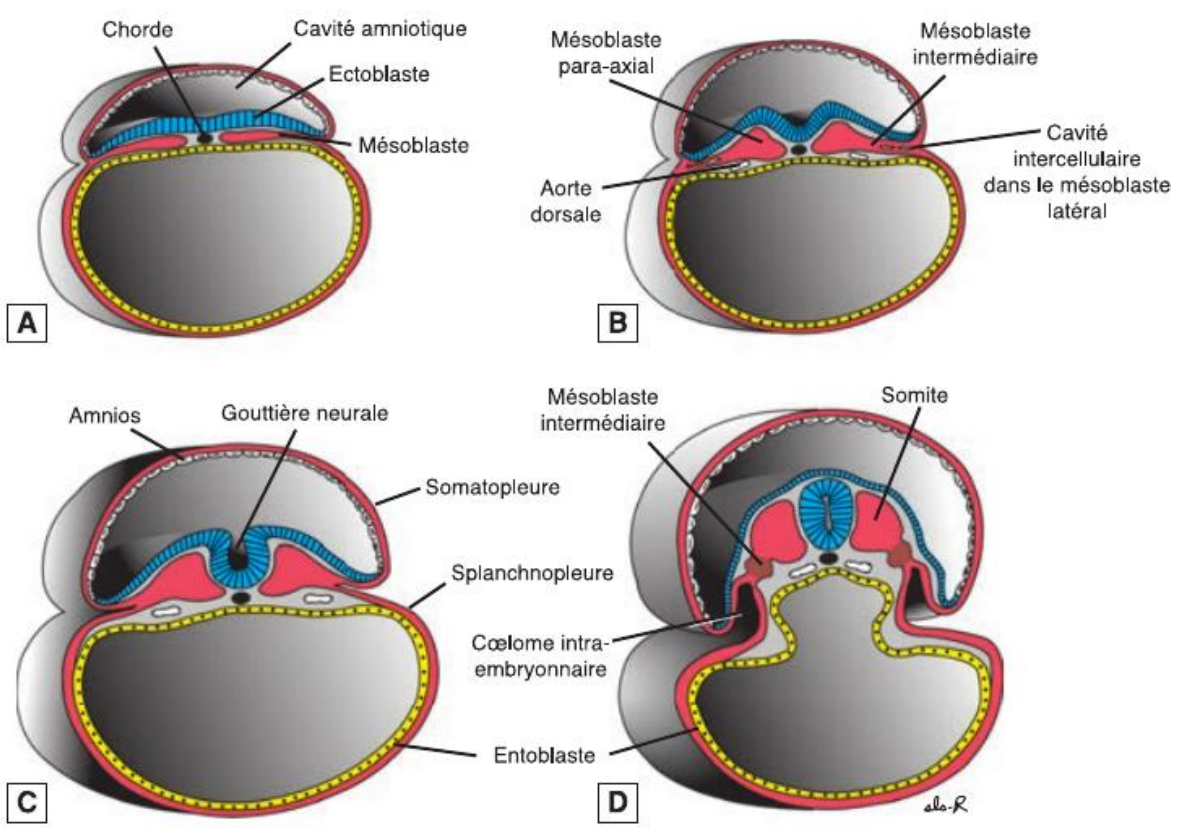


Figure 6.8 / Coupes transversales montrant le développement du mésoblaste. **A.** À 17 jours. **B.** À 19 jours. **C.** À 20 jours. **D.** À 21 jours. La fine couche de tissu mésoblastique donne naissance au mésoblaste para-axial (les futurs somites), au mésoblaste intermédiaire (les futurs néphrotomes) et au mésoblaste latéral, qui se clive en somatopleure et splanchnopleure intra-embryonnaires, délimitant le cœlome interne.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

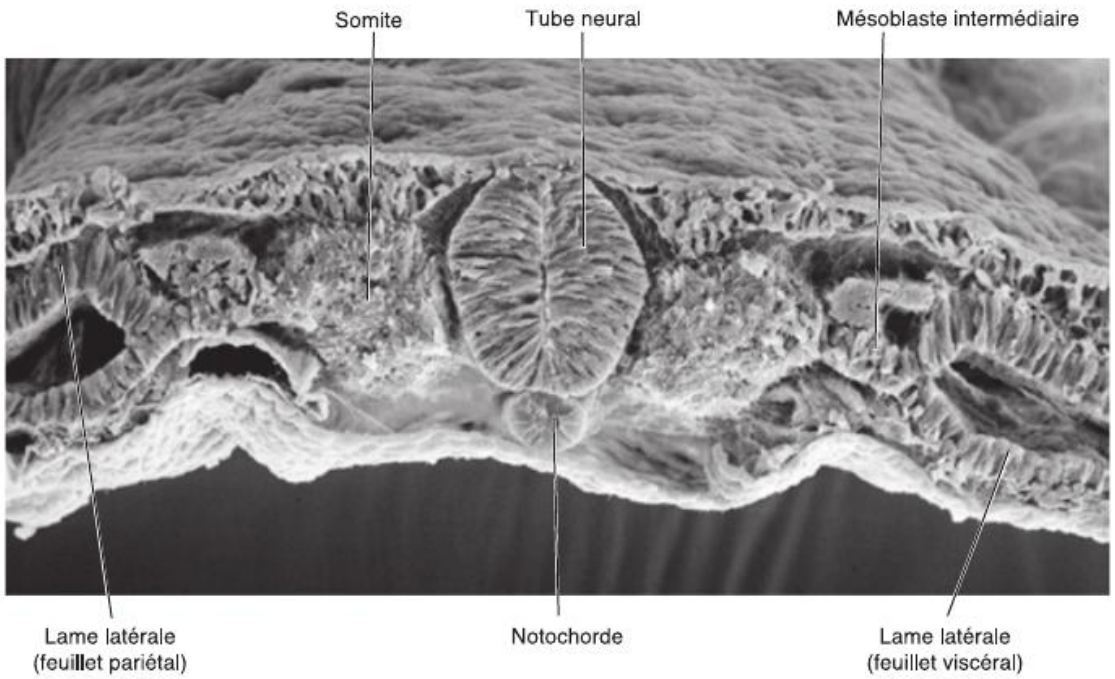


Figure 6.9 / Coupe transversale passant par les somites et le tube neural montrant l'organisation du mésoblaste para-axial en somites et la disposition du mésoblaste intermédiaire et latéral.

loppement (Fig. 6.2C, D). Puis de nouveaux somites vont apparaître, en direction caudale (Fig. 6.10), à raison de trois paires par jour. À la fin de la 5e semaine, on compte 42 à 44 paires de somites (Fig. 6.4B et 6.10). Il y a 4 paires de somites occipitaux, 8 cervicaux, 12 thoraciques, 5 lombaires, 5 sacrés, 8 à 10 coccygiens. La première paire de somites occipitaux et les 5 à 7 dernières paires coccygiennes disparaissent. Les autres forment le squelette axial (voir chapitre 10). Comme les somites apparaissent avec une périodicité précise au cours de cette première période du développement, l'âge de l'embryon peut être calculé précisément sur la base du nombre de somites (Tab. 6.2).

Régulation moléculaire de la formation des somites

La formation et la métamérisation des somites à partir du mésoblaste para-axial présomitique (Fig. 6.10) sont sous la dépendance, réglée chronologiquement, d'une *horloge de segmentation* dépendant de l'expression cyclique de différents gènes. Ces gènes « cycliques » incluent des membres des voies de signalisation *Notch* et *WNT* dont l'expression se fait sous forme de vagues périodiques, oscillantes dans le mésoblaste présomitique.

Tableau 6.2 / Âge approximatif de l'embryon en fonction du nombre de somites.

Âge approximatif (en jours)	Nombre de somites
20	1-4
21	4-7
22	7-10
23	10-13
24	13-17
25	17-20
26	20-23
27	23-26
28	26-29
30	34-35

Ainsi, la protéine Notch s'accumule dans le mésoblaste présomitique pour former un somite donné, et sa concentration diminue une fois le somite formé. L'augmentation de Notch active d'autres gènes de différenciation qui permettent la mise en place du somite. La frontière de chaque somite est régulée

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

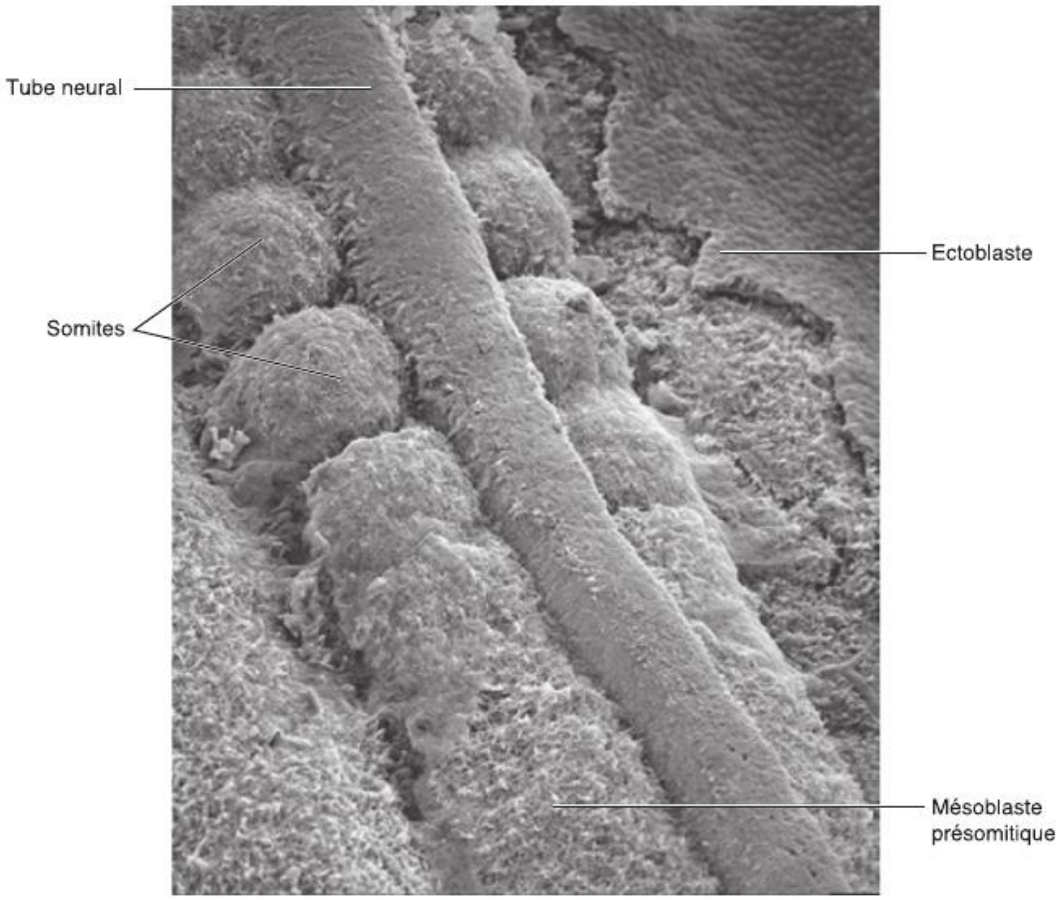


Figure 6.10 / Vue dorsale des somites en formation le long du tube neural (l'ectoblaste a été partiellement ôté). Dans la partie la plus antérieure (crâniale), les somites sont déjà métamérisés. Les somites situés en position plus caudale sont en voie de formation à partir du mésoblaste para-axial non encore segmenté.

par les concentrations en *acide rétinoïque* et une combinaison de *FGF8* associé à *WNT3a*. L'acide rétinoïque a un gradient d'expression qui diminue de la région crâniale à la région caudale tandis que *FGF8* associé à *WNT3a* a un gradient inverse. La superposition de ces deux gradients opposés, contrôle l'horloge de métamérisation et l'activité de la voie Notch.

Différenciation des somites

La différenciation des somites débute à partir du mésoblaste présomitique, sous forme d'une boule de cellules du mésoderme (d'aspect fibroblastique). Ces cellules prennent ensuite une disposition *épithélioïde* et se disposent pour former une couronne arrondie autour d'une petite cavité centrale (Fig. 6.11).

Vers le début de la 4^{e} semaine, les cellules qui constituent les parois médiale et ventrale du somite perdent leur disposition épithéliale, redeviennent mésenchymateuses et se positionnent autour de la chorde dorsale et du tube neural. Collectivement, ces cellules constituent les *sclérotomes* qui se différencieront pour former les vertèbres et les côtes (voir chapitre 10). D'autres cellules des limites dorsomédiale et ventrolatérale du somite donnent les précurseurs des cellules musculaires alors que les cellules situées entre ces deux groupes forment le derrmatome (Fig. 6.11B). Les cellules précurseurs musculaires redeviennent aussi mésenchymateuses et migrent au voisinage du dermatome pour former le dermomyotome (Fig. 6.11C, D). De plus, des cellules de la région ventrolatérale migrent au niveau de la somatopleure pour devenir les précurseurs de la plupart des muscles de la paroi du tronc (oblique et transverse de l'abdomen) et des membres (Fig. 6.11B, voir chapitre 11). Les cellules du dermomyotome formeront le derme du dos, des muscles du dos et de la paroi du tronc (muscles intercostaux)

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

ainsi que quelques muscles des membres (voir chapitre 11).

Les dérivés de chaque myotome et de chaque dermatome conserveront leur innervation segmentaire propre, quel que soit leur lieu de migration définitif. Ainsi chaque somite forme son propre *sclérotome* (tendon, cartilage, os), son propre *myotome* (qui fournira les muscles correspondants) et son propre *dermatome* qui constituera le derme du dos. Chaque myotome et chaque dermatome a aussi son innervation segmentaire associée.

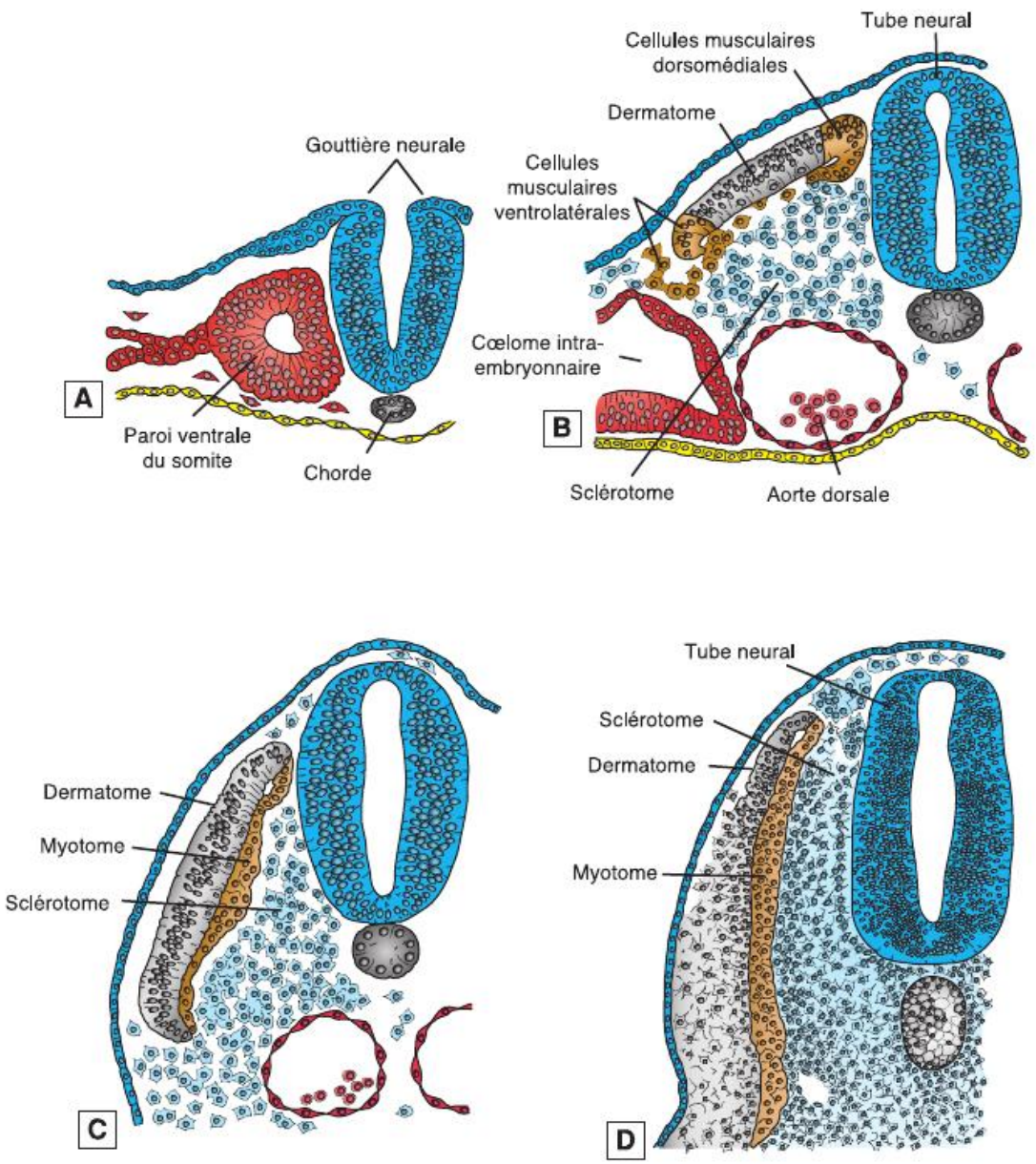


Figure 6.11 / Étapes du développement du somite. **A.** Les cellules mésoblastiques d'aspect épithélioïde tapissent une petite cavité. **B.** Les cellules des parois ventrale et médiale du somite perdent leur disposition épithéliale et migrent autour de la chorde dorsale et du tube neural. Ces cellules constituent le sclérotome à l'origine des vertèbres et des côtes. Dans le même temps, des cellules en position dorsomédiale et ventrolatérale se différencient pour donner les précurseurs des cellules musculaires, tandis que les autres cellules situées entre, forment le dermatome. **C.** Les deux groupes de précurseurs musculaires prennent un aspect mésenchymateux et migrent au contact du dermatome pour former le dermomyotome (**B, C**), alors que certaines cellules du groupe ventrolatéral migrent au niveau de la somatopleure. **D.** Les cellules du dermatome deviennent aussi mésenchymateuses et migrent au voisinage de l'épiderme pour former le derme du dos.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Régulation moléculaire de la différenciation des somites

Les signaux de la différenciation du somite sont émis par les structures avoisinantes, la notochorde, le tube neural, l'épiderme, la lame latérale du mésoblaste (Fig. 6.12). Les protéines issues des gènes *noggin* et *SHH* (*Sonic hedgehog*), au niveau de la notochorde et du plancher du tube neural, induisent la différenciation du sclérotome à partir de la région médioventrale du somite. L'induction des cellules du sclérotome entraîne à son tour l'expression du facteur de transcription *PAX1*, lequel déclenche en cascade l'activation des gènes responsables de la formation du cartilage, du tissu osseux et ainsi, des vertèbres. L'expression de *PAX3*, régie par les protéines *WNT* de la paroi dorsale du tube neural caractérise elle la formation du dermomyotome. Les protéines *WNT* de la paroi dorsale du tube neural spécifient également la région médiodorsale du somite. Elles provoquent l'expression du gène *MYF5* spécifique des muscles et la formation des précurseurs des muscles primaxiaux. L'interaction des protéines inhibitrices *BMP4* (et probablement *FGF*), issues du mésoblaste latéral, et des protéines activatrices WNT issues de l'épiderme, entraîne l'expression d'un autre gène musculaire spécifique dans la région latérodorsale du somite. Il s'agit de *MyoD* dont dépend la formation des précurseurs des muscles abaxiaux et primaxiaux. La partie moyenne de l'épithélium dorsal du somite est sous la dépendance de *NT-3* (*neurotrophine 3*), sécrétée par la paroi dorsale du tube neural et qui va former le derme.

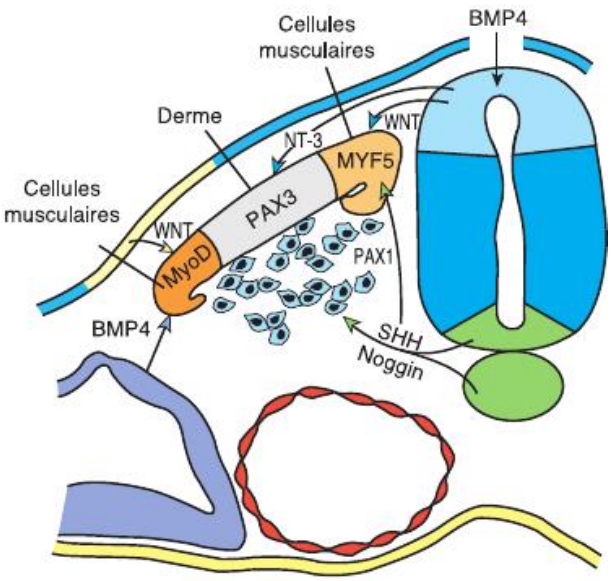


Figure 6.12 / Expression des gènes régulant la différenciation du somite : *SHH* (*Sonic hedgehog*) et *noggin*, sécrétés par la notochorde et le plancher du tube neural, commandent la formation du sclérotome à partir du secteur ventral du somite, et l'expression de *PAX1* qui, à son tour, contrôle la chondrogenèse et la formation des vertèbres. Les protéines WNT provenant de la partie dorsale du tube neural activent *PAX3*, qui spécifie le dermomyotome. Les protéines WNT commandent également la formation, à partir du secteur dorsomédial du somite des précurseurs des cellules musculaires, et l'expression du gène *MYF5* spécifique du muscle. L'expression de NT-3 (neurotrophine 3) par la partie dorsale du tube neural induit la formation du derme à partir du dermatome. Un second groupe de précurseurs de cellules musculaires dérive du secteur ventrolatéral du somite sous l'influence combinée de protéines activatrices (WNT) et inhibitrices (BMP4), qui provoquent l'expression de MyoD.

● Mésoblaste intermédiaire

Le mésoblaste intermédiaire, qui unit de façon transitoire le mésoblaste para-axial à la lame latérale (Fig. 6.8D et 6.9), se différencie pour donner les ébauches urogénitales. Dans les régions cervicale et thoracique supérieure, il forme des amas cellulaires segmentés métamérisés, les futurs *néphrotomes*. Dans les régions plus caudales, il forme une masse non métamérisée, le *cordon néphrogène*. À partir de ce mésoblaste intermédiaire se formeront plus tard les unités sécrétoires du système urinaire et les gonades (voir chapitre 16).

● Mésoblaste latéral

Le *mésoblaste latéral* (*lame latérale*) se clive en deux feuillets, l'un *pariétal* (*somatopleure*) et l'autre *viscéral* (*splanchnopleure*), qui vont tapisser la paroi du cœlome intra-embryonnaire et entourer les viscères (Fig. 6.8C, D, 6.9 et 6.13A). La somatopleure forme avec l'ectoblaste les plis des parois latérale et ventrale du tronc de l'embryon (Fig. 6.13A). Ces plis avec les plicatures céphalique et caudale contribuent à fermer l'ensemble de la paroi abdominale en position ventrale. La somatopleure forme le derme de la paroi abdominale et des membres, les os et le tissu conjonctif des

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

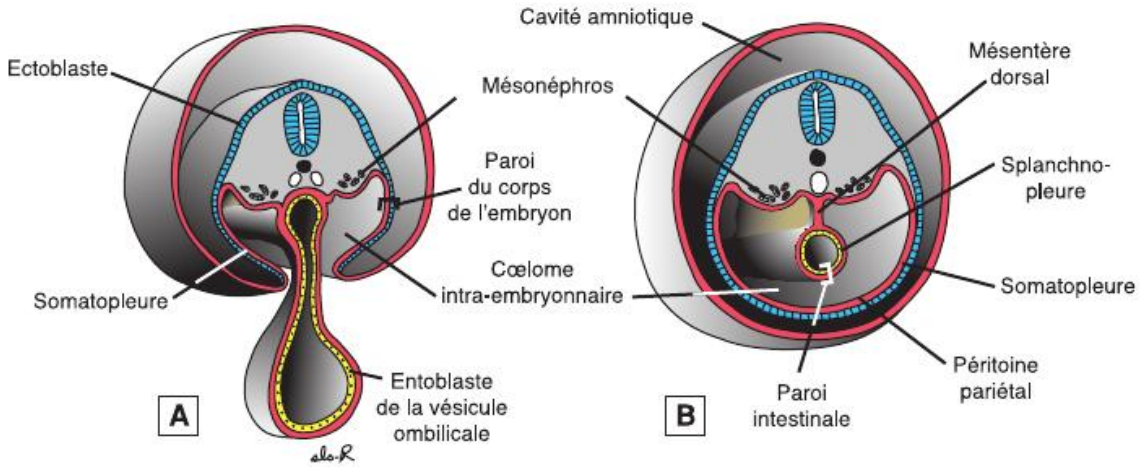


Figure 6.13 / A. Coupe transversale d'un embryon de 21 jours passant par le mésonéphros. Remarquer la somatopleure et la splanchnopleure. Le cœlome intra-embryonnaire communique avec le cœlome extra-embryonnaire (cavité choriale). **B.** Coupe à la fin de la 4e semaine. La somatopleure et l'ectoblaste qui la recouvre forment les parois latérale et ventrale du corps de l'embryon. Remarquer le péritoine.

membres et le sternum. Les cellules du sclérotome ainsi que les précurseurs des cellules musculaires qui migrent dans la somatopleure donneront les cartilages costaux d'une part, les muscles des membres et l'essentiel de la paroi de l'abdomen d'autre part (voir chapitre 11). La splanchnopleure forme avec l'entoblaste la paroi de l'intestin primitif (Fig. 6.13B). À partir de la somatopleure, se forme une fine membrane, *membrane mésothéliale* ou *séreuse*, qui tapissera extérieurement les cavités péritonéale, pleurale et péricardique, et sécrètera un liquide séreux (Fig. 6.13B). La splanchnopleure forme de même une mince membrane autour de chaque viscère (voir chapitre 7).

● Sang et vaisseaux

Les vaisseaux sanguins et les cellules sanguines dérivent aussi du mésoblaste. La formation des vaisseaux comporte deux mécanismes (Fig. 6.14) : la *vasculogenèse* qui est la formation de vaisseaux à partir d'îlots angioformateurs et l'*angiogenèse* qui est le bourgeonnement de vaisseaux à partir de vaisseaux déjà existants. Les premiers amas cellulaires angioformateurs apparaissent au début de la 3e semaine dans le mésoblaste entourant la paroi de la vésicule vitelline puis peu après dans le mésoblaste latéral et dans d'autres régions (Fig. 6.15). Ces cellules mésoblastiques se différencient en *hémangioblastes*, précurseurs communs des cellules sanguines et des vaisseaux.

Ainsi, les premières cellules sanguines naissent dans des amas cellulaires angioformateurs situés dans le mésoblaste entourant la paroi de la vésicule vitelline, mais leur existence est transitoire. Les *cellules souches hématopoïétiques définitives* se développent dans le mésoblaste péri-aortique de la *région aorto-gonado-mésonéphrotique* (AGM). Ces cellules colonisent le foie qui devient le principal organe hématopoïétique chez l'embryon et le fœtus du 2e au 7e mois du développement. Les cellules souches du foie coloniseront ensuite la moelle osseuse qui assurera, de manière définitive, l'hématopoïèse à partir du 7e mois, au moment où le foie perd cette fonction.

Régulation moléculaire de la formation des vaisseaux sanguins

Le *FGF2* induit le développement des amas angioformateurs à partir du mésoderme précurseurs des hémangioblastes. L'induction des vaisseaux et des cellules sanguines dépend du *facteur de croissance vasculo-endothélial* (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) sécrété par le mésoblaste environnant. Le signal qui déclenche l'expression de VEGF implique *HOXB5*, qui stimule l'expression de *FLK1*, le récepteur du VEGF (Fig. 6.14). Les hémangioblastes au centre des îlots sanguins sont à la source des *cellules souches hématopoïétiques*, qui sont les précurseurs de toutes les cellules sanguines, tandis que les

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

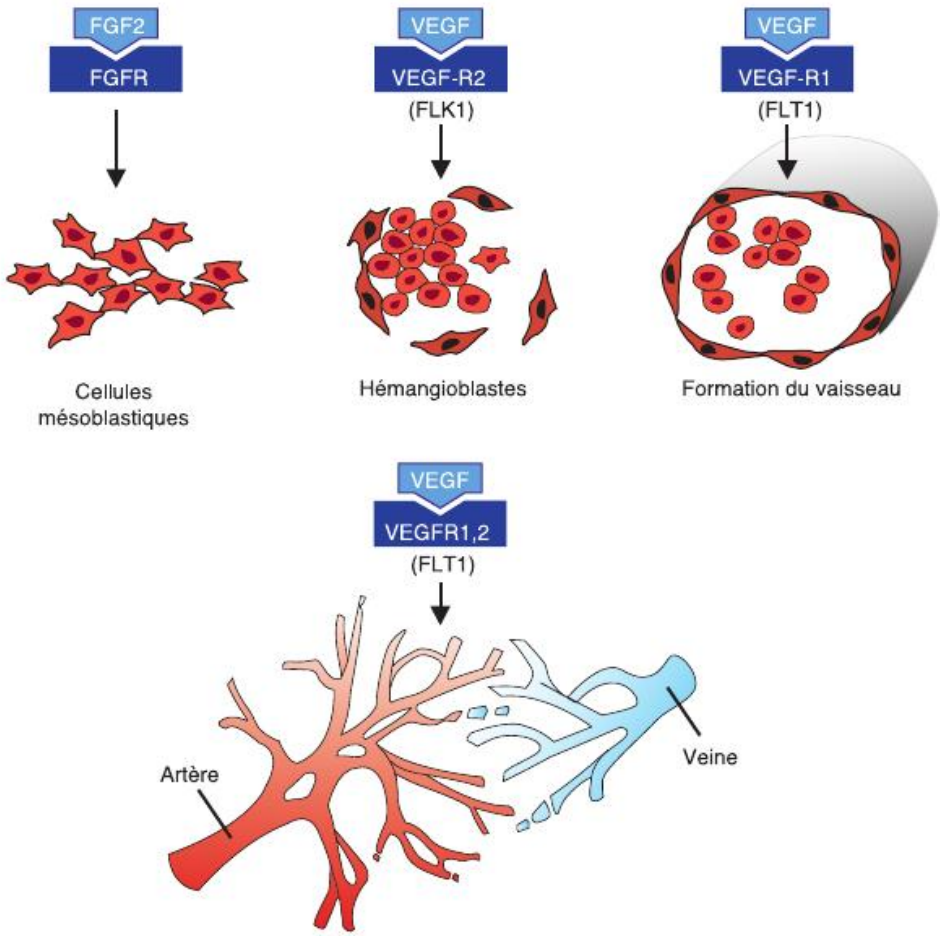


Figure 6.14 / Les deux mécanismes de formation des vaisseaux sanguins, la vasculogenèse (en haut ; les vaisseaux sanguins dérivent d'amas angioformateurs) et l'angiogenèse (en bas ; les vaisseaux sanguins dérivent de vaisseaux préexistants). Pendant la vasculogenèse, le facteur 2 de croissance fibroblastique (FGF2) se fixe sur son récepteur sur un contingent de cellules mésoblastiques pour les différencier en hémangioblastes. Puis, sous l'influence du facteur de croissance vasculaire endothéliale (VEGF), agissant par l'intermédiaire de deux récepteurs distincts, ces cellules subissent une transformation endothéliale pour former la paroi des vaisseaux. La régulation de l'angiogenèse dépend également de VEGF qui stimule la prolifération des cellules endothéliales aux endroits où les nouveaux vaisseaux bourgeonnent à partir de ceux déjà existants. La disposition finale du système sera complétée par l'intervention du PDGF (facteur de croissance plaquettaire) et du TGF-β.

hémangioblastes périphériques se différencient en *angioblastes*, précurseurs des vaisseaux sanguins. Ces angioblastes prolifèrent, et leur différenciation pour former les cellules endothéliales est induite par le VEGF sécrété par les cellules mésoblastiques avoisinantes (Fig. 6.14). Ce même facteur régule alors la coalescence de ces cellules endothéliales pour former les vaisseaux sanguins primitifs.

Une fois que le processus de vasculogenèse a établi un premier lit vasculaire (qui comprend l'aorte dorsale et les veines cardinales), une vascularisation supplémentaire survient par angiogenèse, par bourgeonnement de nouveaux vaisseaux (Fig. 6.14). Cette transformation est aussi médiée par le VEGF, qui stimule la prolifération des cellules endothéliales aux endroits où les nouveaux vaisseaux doivent se former. La maturation et l'organisation de la vascularisation sont régulées par d'autres facteurs de croissance, dont le *facteur de croissance dérivé des plaquettes* (PDGF, *platelet-derived growth factor*) et le *TGF-β*, jusqu'à ce que la configuration adulte soit établie. La différenciation en artères, veines et système lymphatique survient aussitôt après l'induction angioblastique. *Sonic hedgehog*, sécrété par la notochorde, induit l'expression de VEGF par le mésenchyme environnant. À son tour, l'expression de VEGF induit la voie *Notch* (voir chapitre 1,

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

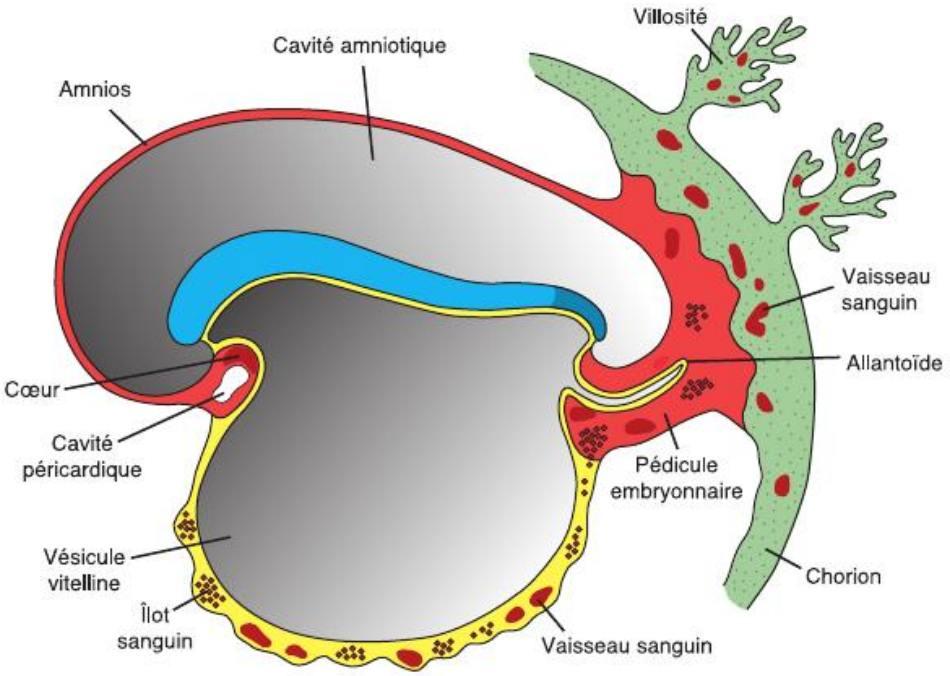


Figure 6.15 / Formation des vaisseaux extra-embryonnaires dans les villosités, la plaque choriale, le pédicule embryonnaire et la paroi de la vésicule vitelline chez un embryon présomitique d'environ 19 jours.

p. 12) qui spécifie le développement des artères à travers l'expression d'*éphrine B2* (les éphrines se lient à leurs récepteurs *Eph de type tyrosine kinase*). Outre l'effet sur la différenciation des artères, l'expression d'*éphrine B2* bloque la différenciation des veines. Le signal Notch régule aussi l'expression d'*EPHB4*, un gène spécifique des veines, mais la façon dont ce gène et d'autres induisent le développement veineux n'est pas claire. Par ailleurs, *PROX1*, un facteur de transcription à homéodomaine, semble être le gène majeur responsable de la différenciation des vaisseaux lymphatiques. La croissance des vaisseaux est déterminée, ne se fait pas au hasard, et paraît impliquer des facteurs de guidage semblables à ceux employés par le système nerveux.

Applications cliniques

Hémangiomes capillaires

Ils sont constitués d'un peloton plus ou moins dense de capillaires anormaux et constituent les tumeurs de l'enfant les plus courantes (environ 10 % des naissances). Ils peuvent siéger n'importe où mais intéressent le plus souvent les structures craniofaciales (Fig. 6.16A). Les lésions faciales peuvent être circonscrites ou diffuses, ces dernières pouvant entraîner des complications secondaires (ulcérations, escarres, obstruction des voies aériennes [hémangiomes mandibulaires ; Fig. 6.16B]). Le *facteur de croissance insulin-like 2* est fortement exprimé dans ces lésions. Il peut être un des facteurs à l'origine de cette croissance vasculaire anormale. Le rôle possible de VEGF n'est pas établi.

DÉRIVÉS DE L'ENTOBLASTE

Le tube digestif est le principal organe dérivé de l'entoblaste. Ce dernier tapisse la face ventrale du disque embryonnaire et forme le toit de la vésicule vitelline (Fig. 6.17A). Le développement et la croissance du cerveau font que l'embryon fait saillie de manière proéminente dans la cavité amniotique. L'élongation du tube neural entraîne une double inflexion ventrale de la tête et de la région caudale de l'embryon marquées par une plicature céphalique et une plicature caudale (Fig. 6.17). Simultanément, les deux plis latéraux des parois du tronc se forment (plicature latérale) et se déplacent ventralement pour fermer la paroi abdominale (Fig. 6.18). Le positionnement ventral de la tête, de la queue et des plis latéraux entraîne l'amnios de manière telle que l'embryon se retrouve dans

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

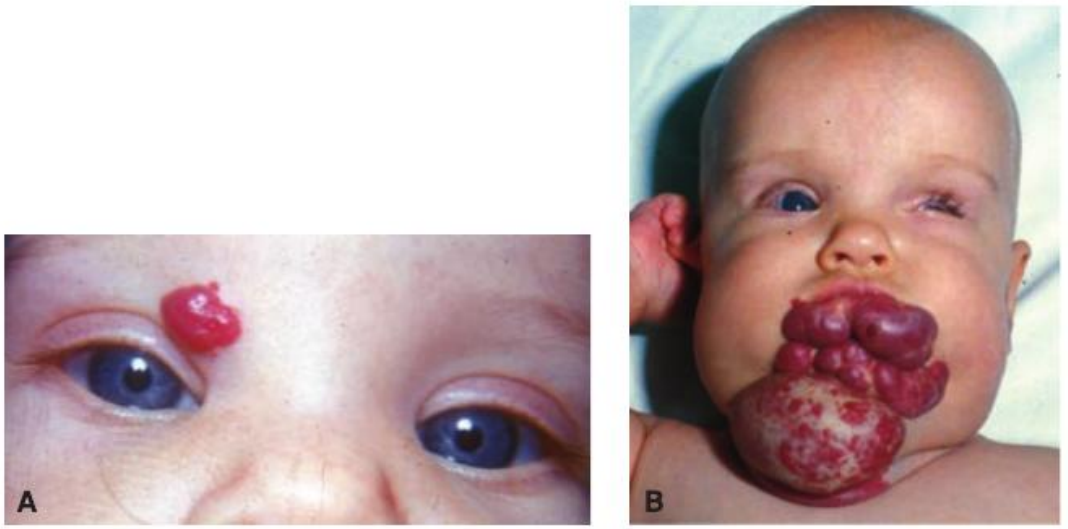


Figure 6.16 / **A.** Hémangiome capillaire circonscrit. **B.** Hémangiome capillaire diffus de la face atteignant l'orifice buccal.

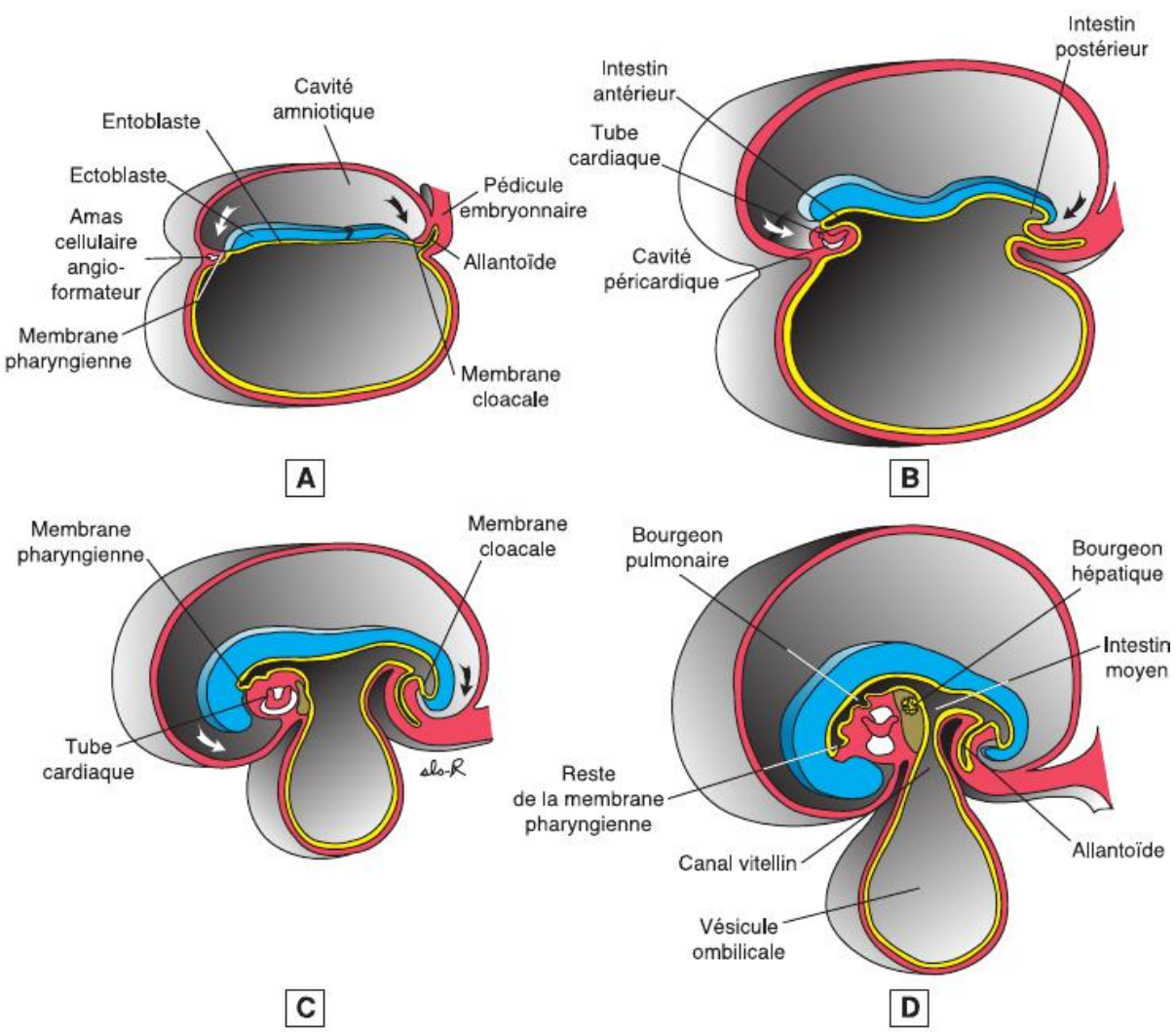


Figure 6.17 / Coupes sagittales d'embryons à des stades variés du développement, pour montrer les plicatures céphalique et caudale et leurs conséquences sur la disposition des cavités bordées par l'entoblaste. **A.** 17 jours. **B.** 22 jours. **C.** 24 jours. **D.** 28 jours. Flèches : plicatures céphalique et caudale.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

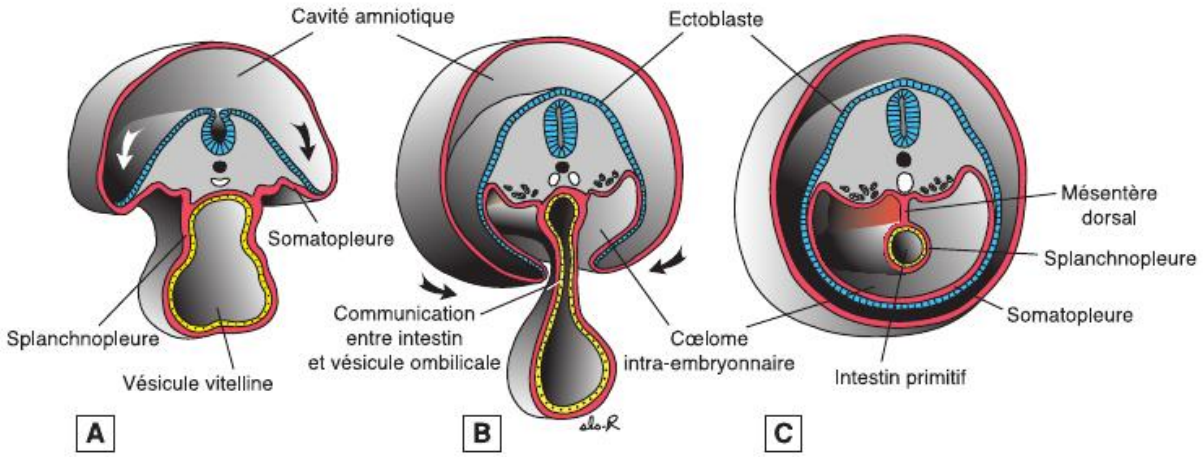


Figure 6.18 / Coupes transversales d'embryons à différents stades du développement, pour montrer la plicature latérale et ses effets sur la cavité bordée d'entoblaste. **A.** Début de la plicature. **B.** Coupe transversale passant par l'intestin moyen, montrant la communication entre l'intestin et la vésicule ombilicale. **C.** Coupe située au-delà de l'intestin moyen montrant la paroi abdominale fermée et l'intestin amarré à la paroi abdominale postérieure par le mésentère. Flèches : plicature latérale.

la cavité amniotique (Fig. 6.17 et 6.18). La partie ventrale de la paroi abdominale se ferme complètement, ce qui conduit à la délimitation de l'embryon, sauf dans la région ombilicale au niveau de laquelle on trouve le pédicule embryonnaire et le canal vitellin qui lui est associé (Fig. 6.17 et 6.19). Des troubles de ces phénomènes de plicature latérale provoquent des *anomalies de fermeture de la paroi abdominale* (voir chapitre 7).

Comme conséquence de la croissance céphalocaudale de l'embryon et de la fermeture de la paroi abdominale, on observe l'incorporation progressive d'une partie importante du feuillet entoblastique dans l'embryon pour former l'intestin primitif. L'intestin primitif comporte trois régions : l'*intestin antérieur* dans la partie crâniale de l'embryon, l'*intestin postérieur* dans la région caudale et l'*intestin moyen* entre les deux (Fig. 6.17C). L'intestin moyen va rester en communication avec la vésicule vitelline par un large canal : le *canal omphalomésentérique ou vitellin* (Fig. 6.17D). Très large initialement, ce canal va progressivement s'allonger et son diamètre va diminuer avec la croissance de l'embryon (Fig. 6.17D et 6.18B).

À son extrémité céphalique, l'intestin antérieur est temporairement fermé par une membrane faite d'ectoblaste et d'entoblaste, qui prend le nom de *membrane pharyngienne* (Fig. 6.17A, C). Cette membrane réalise la séparation entre le *stomodeum* (la cavité buccale primitive tapissée d'ectoblaste) et le pharynx correspondant à la partie initiale de l'intestin antérieur tapissée d'entoblaste. À la fin de la 4e semaine, la membrane pharyngienne se rompt, mettant en connexion la cavité buccale et l'intestin primitif (Fig. 6.17D). De la même façon, l'intestin postérieur se termine temporairement à la *membrane cloacale* (Fig. 6.17C), qui sépare la partie haute du canal anal tapissée d'endoderme, de la partie basse, l'*anus*, qui apparaît comme une invagination tapissée d'ectoderme. Cette membrane cloacale se rompt à la 7e semaine, ouvrant le canal anal.

Par suite de la croissance importante de l'embryon dans l'axe céphalocaudal et des replis latéraux, l'allantoïde est incorporée en partie dans l'embryon où il forme le *cloaque* (Fig. 6.19A). La partie distale de l'allantoïde demeure dans le pédicule embryonnaire. Vers la 5e semaine, la vésicule ombilicale, l'allantoïde et les vaisseaux ombilicaux sont regroupés dans la région ombilicale (Fig. 6.19).

Chez l'homme, le rôle de la vésicule vitelline n'est pas clair. Elle n'a probablement qu'un rôle nutritionnel limité aux tout premiers stades du développement avant l'apparition des vaisseaux sanguins. Elle contribue aux premières cellules sanguines, bien que ce rôle soit transitoire. Un de ses rôles principaux est d'héberger les gonocytes primordiaux qui se localisent dans sa partie postérieure avant de migrer dans les gonades pour donner les lignées germinales et donc spermatozoïdes et ovocytes (voir chapitre 16).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

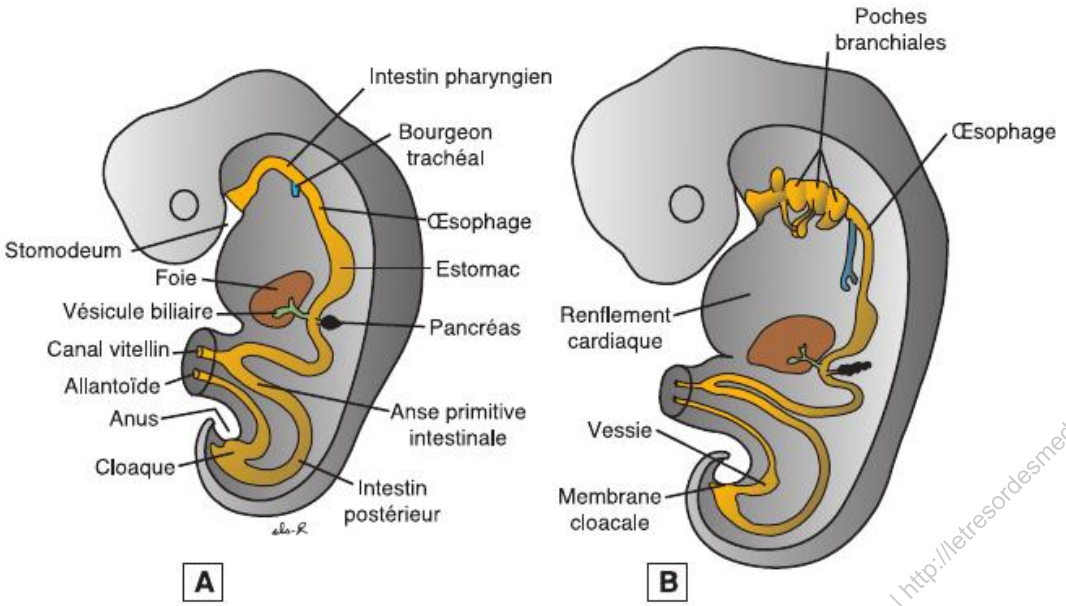


Figure 6.19 / Coupes sagittales d'embryons à des stades successifs du développement, montrant l'évolution de l'entoblaste. **A.** Remarquer les poches branchiales et le revêtement épithélial du bourgeon trachéobronchique, le foie, la vésicule biliaire, le pancréas. **B.** La vessie se forme à partir du cloaque : à ce stade du développement, elle communique avec l'allantoïde.

Ainsi, l'entoblaste forme initialement le revêtement épithélial de l'intestin primitif et des portions intra-embryonnaires de l'allantoïde et du canal vitellin (Fig. 6.19A). Au cours du développement ultérieur, ses autres dérivés sont :

- l'épithélium de revêtement de l'appareil respiratoire ;
- le *parenchyme* de la thyroïde, des parathyroïdes, du foie et du pancréas (voir chapitres 15 et 17) ;
- le stroma des amygdales et du thymus ;
- l'épithélium de revêtement de la vessie et de l'urètre (voir chapitre 16) ;
- l'épithélium de revêtement de la caisse du tympan et de la trompe d'Eustache (voir chapitre 19).

STRUCTURATION DE L'AXE ANTÉROPOSTÉRIEUR : RÉGULATION PAR LES GÈNES À HOMÉOBOX (HOMÉOBOÎTE)

Les gènes à *homéobox*, ou homéogènes (ou gènes homéotiques) sont caractérisés par leur *homéoboîte* (boîte homéotique, homéobox) codant pour un homéodomaine capable de se lier à l'ADN pour contrôler l'expression d'autres gènes. Ils codent ainsi pour des facteurs de transcription qui activent des cascades de gènes régissant les phénomènes tels que la métamérisation et l'axe antéropostérieur de l'embryon. De nombreux gènes à homéobox sont rassemblés dans des *complexes homéotiques* mais certains gènes à homéodomaine sont situés en dehors de ces complexes. Le complexe homéotique *Hom-C* est un ensemble important d'homéogènes intervenant dans l'axe craniocaudal (antéropostérieur) chez la drosophile. Ces homéogènes comportent deux classes : *Antennapedia* et *Bithorax*. Ils sont disposés sur un même chromosome et constituent une unité fonctionnelle. Les gènes spécifiant les structures les plus crâniales sont situés à l'extrémité 3' de l'ADN et sont exprimés les premiers. Les gènes contrôlant le développement des structures postérieures dans l'axe craniocaudal sont exprimés séquentiellement à mesure que l'on se rapproche de l'extrémité 5' de l'ADN (Fig. 6.20). Ces gènes de la drosophile sont retrouvés conservés dans l'espèce humaine où ils existent sous forme de quatre copies très voisines issues de duplication au cours de l'évolution : *HOXA, HOXB, HOXC* et *HOXD*. Ces gènes sont disposés et exprimés de la même manière que chez la drosophile. Chaque ensemble siège

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |
| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

sur un chromosome distinct, et les gènes de chaque groupe sont numérotés de 1 à 13 (Fig. 6.20). Les gènes de même numéro mais appartenant à des ensembles différents sont dits *paralogues*, comme par exemple *HOXA4, HOXB4, HOXC4* et *HOXD4*. Les expérimentations chez la souris (inactivation d'un ou plusieurs gènes par *knock-out* et méthodes similaires) et d'autres espèces ont confirmé l'hypothèse de leur rôle dans la spécification des territoires et des cellules selon l'axe craniocaudal à partir des dérivés des trois feuillets embryonnaires. Un chevauchement de l'expression des gènes *HOX* existe dans les somites et les vertèbres ; plus les gènes sont localisés près de l'extrémité 3', plus ils sont exprimés en position crâniale dans les territoires dont ils régulent le développement (Fig. 6.20).

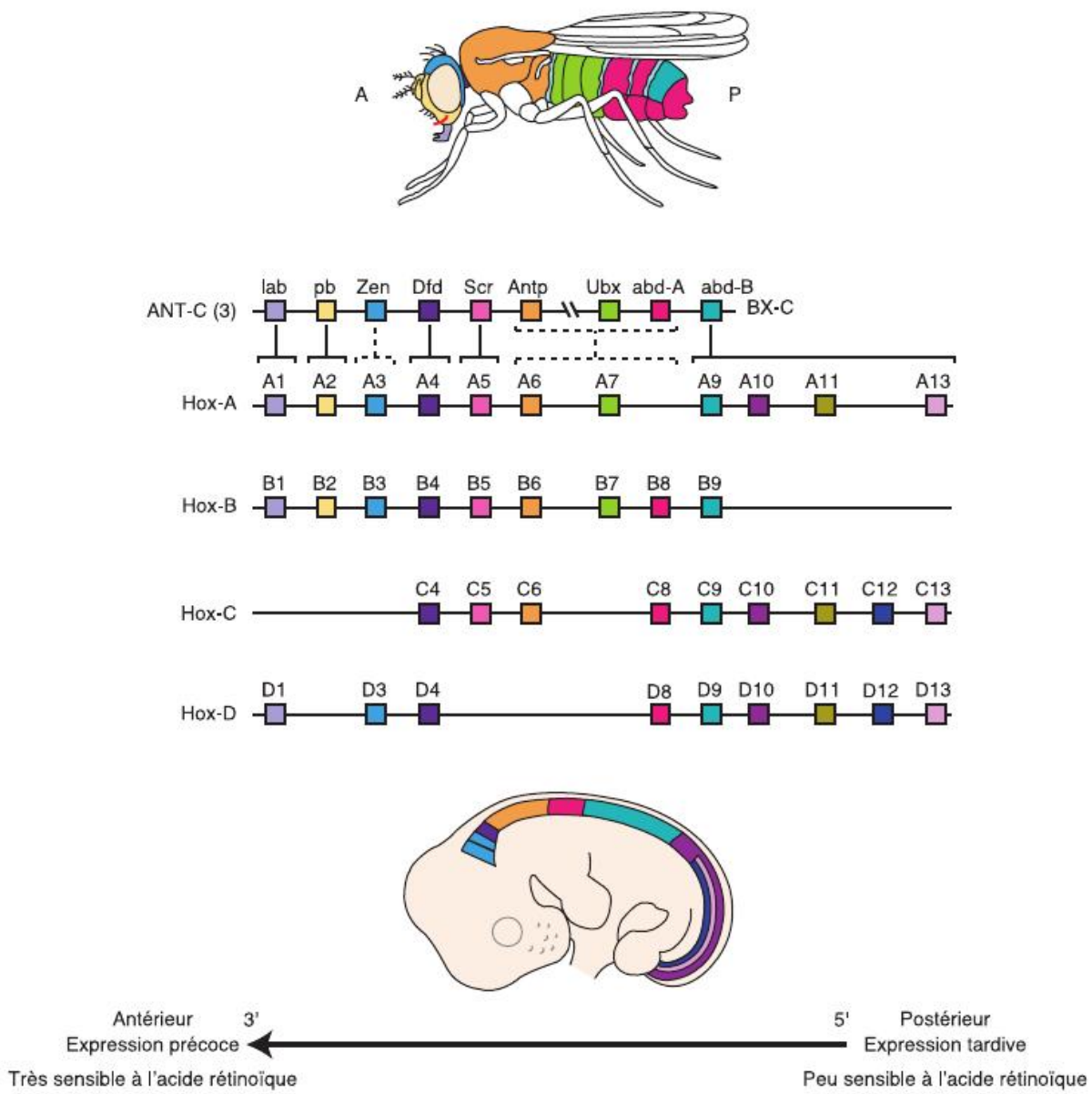


Figure 6.20 / Disposition chez la drosophile des groupes d'homéogènes *Antennapedia* (ANT-C) et *bithorax* (BX-C) et gènes homologues de la même classe dans l'espèce humaine. Ces gènes ont été dupliqués au cours de l'évolution et il en subsiste quatre copies dans l'espèce humaine, disposées sur quatre chromosomes distincts. L'homologie entre les gènes de la drosophile et les quatre groupes de gènes humains est marquée par un code couleur sur le schéma. Les gènes de même numéro mais localisés sur des chromosomes différents sont dits paralogues. L'expression des gènes se manifeste dans le temps en séquence craniocaudale, précoce pour le 3', tardive pour le 5', comme indiqué sur le diagramme de la drosophile et de l'embryon de souris. L'acide rétinoïque module l'expression de ces gènes, ceux situés en 3' étant plus sensibles que ceux situés en 5'.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

ASPECT EXTÉRIEUR DE L'EMBRYON AU 2e MOIS

À la fin de la 4e semaine, l'embryon est au stade 28 somites, la paroi abdominale est fermée, et les principales caractéristiques de l'aspect extérieur de l'embryon à cet âge sont la présence de somites et d'arcs branchiaux (Fig. 6.21). Pour cette raison, on a, jusqu'à ce stade, l'habitude d'exprimer l'âge de l'embryon en nombre de somites (Tab. 6.2). Par la suite, le décompte du nombre des somites devient difficile, et, au cours du 2e mois du développement, l'âge est exprimé en longueur *vertex-coccyx*, mesurée en millimètres (Tab. 6.3). Cette longueur vertex-coccyx représente la distance entre le point culminant de la courbure céphalique et un point situé au milieu de la ligne unissant les sommets des fesses.

Au cours du 2e mois, l'aspect extérieur de l'embryon est caractérisé par l'augmentation importante du volume de la tête ainsi que par la formation des membres, de la face, des oreilles, du nez et des yeux. Vers le début de la 5e semaine, les membres supérieurs et inférieurs apparaissent sous l'aspect de bourgeons en forme de palettes (Fig. 6.22). La palette du membre supérieur est située en arrière du renflement péricardique, à un niveau allant du 4e somite cervical au 1er somite thoracique. Cela explique son innervation ultérieure par le *plexus brachial*. Le bourgeon du membre inférieur apparaît un peu plus tard, au voisinage du cordon ombilical et en situation caudale par rapport à celui-ci, au niveau des somites lombaires et des premiers somites sacrés. Au cours de leur croissance ultérieure, la partie terminale de ces bourgeons s'aplatit et se distingue du segment proximal plus cylindrique par la formation d'un rétrécissement circulaire (Fig. 6.23). Bientôt, quatre sillons radiaires deviennent visibles à la partie distale des bourgeons, séparant cinq régions un peu plus épaisses et esquissant ainsi la formation des doigts (Fig. 6.23).

Ces sillons, apparaissent d'abord au membre supérieur, puis au membre inférieur, montrant que le développement du membre supérieur est toujours un peu en avance sur celui du membre inférieur. Au moment de la formation des doigts et des orteils (Fig. 6.24), on voit apparaître un nouveau rétrécissement, qui divise la partie proximale des bourgeons des membres en deux segments ; ainsi sont reconnaissables les trois segments d'un membre adulte (Fig. 6.25) (voir chapitre 12).

Tableau 6.3 / Âge approximatif de l'embryon en fonction de la longueur vertex-coccyx.

Longueur vertex-coccyx (en mm)	Âge approximatif (en semaines)
5-8	5
10-14	6
17-22	7
28-30	8

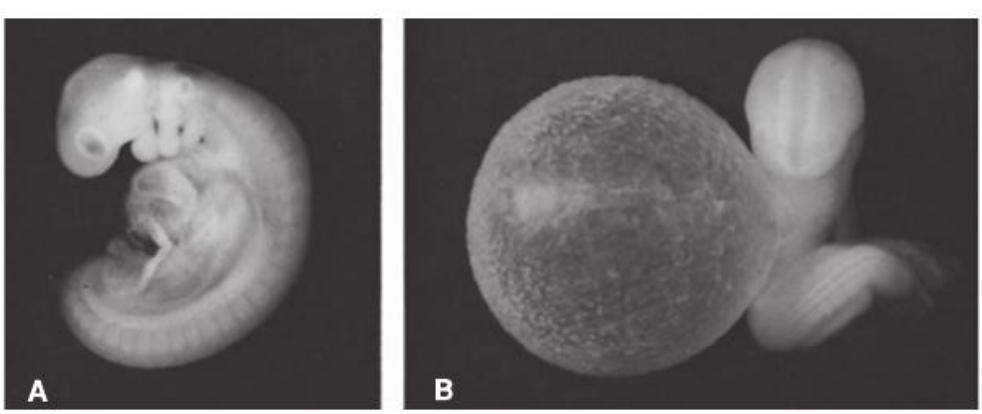


Figure 6.21 / A. Vue latérale d'un embryon humain de 28 somites. Les principaux traits extérieurs sont les arcs branchiaux et les somites. Remarquer le renflement cardiaque. **B.** Photographie du même embryon sous un angle différent pour montrer la grande taille de la vésicule vitelline.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 6.22 / Photographie d'un embryon humain (longueur vertex-coccyx 9,8 mm, 5 semaines) (x 29,9). Remarquer les palettes des membres.

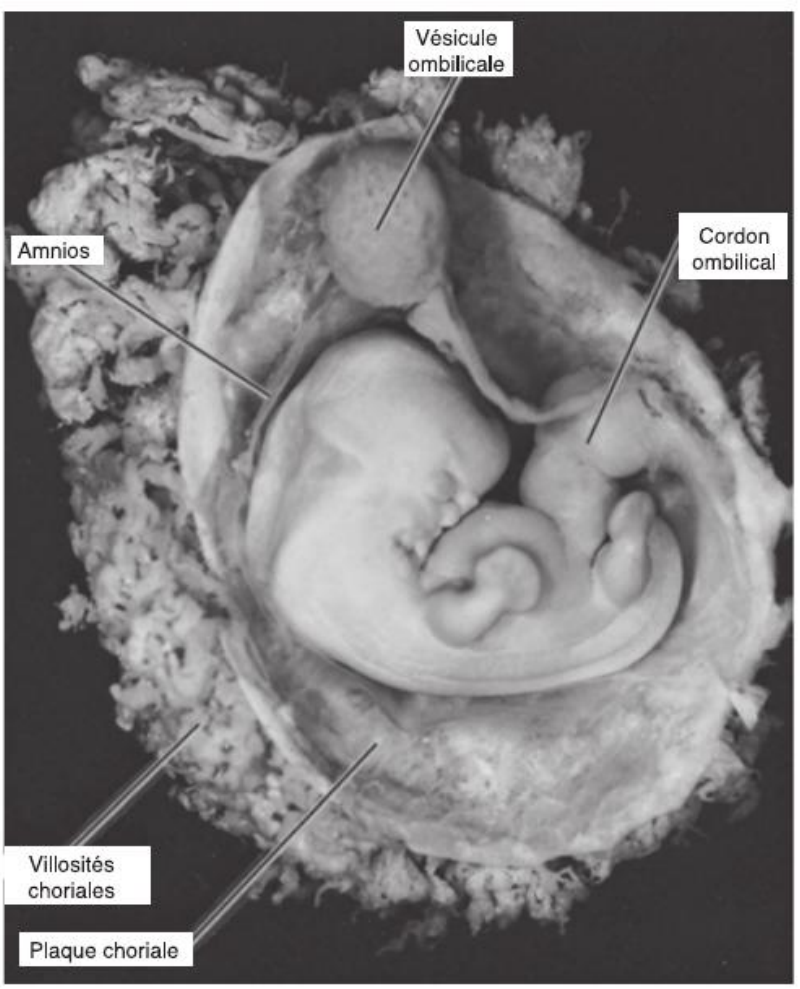


Figure 6.23 / Embryon humain (longueur vertex-coccyx 13 mm, 6 semaines). Remarquer la vésicule ombilicale dans la cavité choriale.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

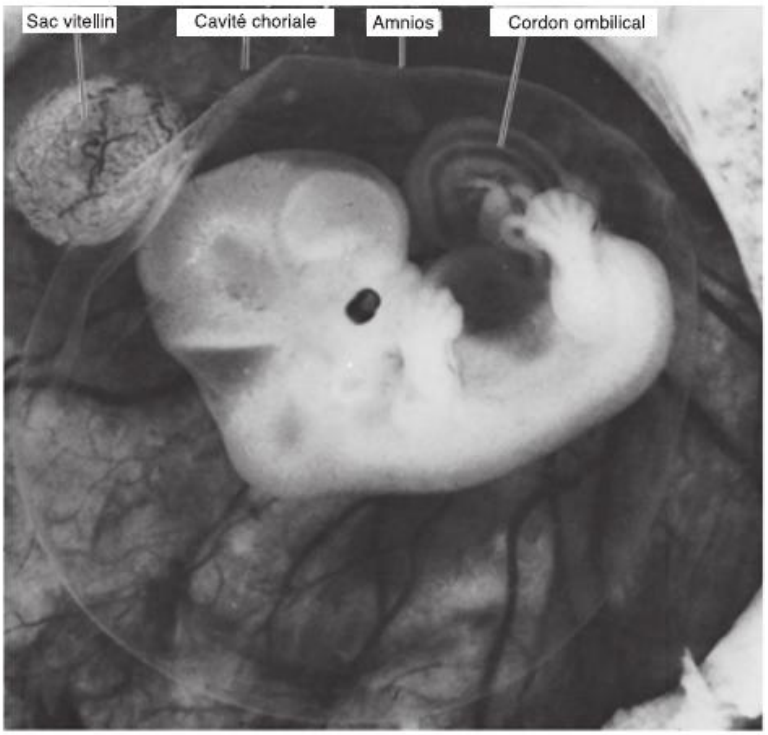


Figure 6.24 / Photographie d'un embryon humain (longueur vertex-coccyx 21 mm, 7 semaines) (x 4). Le chorion a été largement ouvert pour montrer l'embryon dans la cavité amniotique. La vésicule ombilicale, le cordon ombilical et les vaisseaux de la plaque choriale du placenta sont bien visibles. Remarquer la taille importante de la tête par comparaison avec le reste du corps.

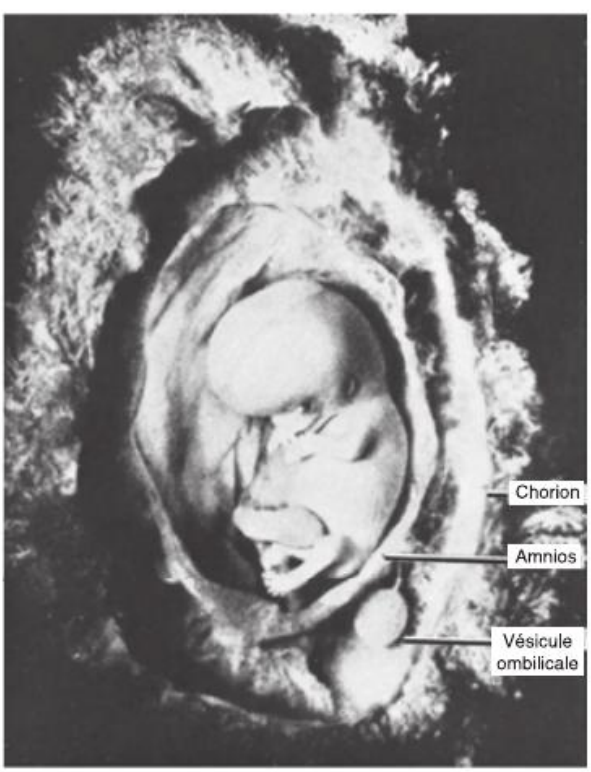


Figure 6.25 / Photographie d'un embryon humain (longueur vertex-coccyx 25 mm, 7e-8e semaine). Le chorion et l'amnios ont été ouverts. Remarquer la taille de la tête, les yeux, le pavillon de l'oreille, les doigts de pied bien formés et la dilatation du cordon ombilical due à la présence d'anses intestinales. La vésicule ombilicale est visible dans la cavité choriale.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Applications cliniques

Malformations congénitales

La mise en place des principaux organes s'effectue entre la *3e* et la *8e semaine* du développement embryonnaire. Cette période, critique pour un bon développement, est appelée *organogenèse*. Des populations de cellules souches se multiplient et se différencient pour former les ébauches des organes. Elles sont particulièrement sensibles aux facteurs tératogènes, génétiques ou extérieurs. *C'est au cours de cette période que sont induites l'essentiel des malformations majeures*. La mère ne se sait pas toujours enceinte, notamment au cours des 3e et 4e semaines qui sont des périodes de grande vulnérabilité, ce qui fait qu'elle n'a pas toujours le souci d'éviter les facteurs de risque, comme l'alcool et le tabac. Une bonne compréhension des principaux événements de l'organogenèse est importante pour déterminer la date de survenue d'une malformation particulière et, de là, en déterminer les causes potentielles (voir chapitre 9).

RÉSUMÉ

La *période de l'organogenèse* (*période embryonnaire*) s'étend de la *3e* à la *8e semaine* du développement. Elle est caractérisée par la différenciation des trois feuillets embryonnaires, *ectoblaste, entoblaste et mésoblaste* et par la mise en place des ébauches des organes à partir de ces feuillets primitifs. Du fait de la mise en place des organes, les grands traits de la morphologie externe du corps sont acquis au cours de cette période (Tab. 6.4).

Tableau 6.4 / Principaux événements de la période embryonnaire modifiant la morphologie externe.

Jours	Somites	Longueur (en mm)	Figures	Événements caractéristiques
14-15	0	0,2	6.1A	Apparition de la ligne primitive
16-18	0	0,4	6.1B	Début de formation de la chorde Présence de cellules hématopoïétiques dans le lécithocèle
19-20	0	1-2	6.2A	Le mésoblaste intra-embryonnaire se répand sous l'ectoblaste en position crâniale La ligne primitive est complète Début de formation des vaisseaux ombilicaux Apparition de la gouttière neurale à l'extrémité crâniale
20-21	1-4	2-3	6.2B, C	Gouttière neurale complètement fermée Début d'inflexion de l'embryon
22-23	5-12	3-3,5	6.3B, C	Début de fermeture de la gouttière neurale dans la région cervicale Neuropores antérieur et postérieur largement ouverts Apparition des 1er et 2e arcs branchiaux Début d'inflexion du tube cardiaque
24-25	13-20	3-4,5	6.4	Plicatures céphalique et caudale en cours Fermeture du neuropore antérieur Vésicules optiques formées Apparition des placodes otiques

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Tableau 6.4 (suite) / Principaux événements de la période embryonnaire modifiant la morphologie externe.

Jours	Somites	Longueur (en mm)	Figures	Événements caractéristiques
26-27	21-29	3,5-5	6.4B	Fermeture du neuropore postérieur Apparition des bourgeons des membres supérieurs Placode optique présente 3 arcs branchiaux présents
28-30	30-35	4-6	6.21A	Formation du 4e arc branchial Apparition des bourgeons des membres inférieurs Placode optique et vésicule otique présentes
31-35		7-10	6.22	Membres supérieurs en forme de palette Cupule olfactive apparue Légère antéflexion du corps de l'embryon
36-42		9-14	6.23	Apparition des sillons digitaux des mains et des pieds Développement des vésicules cérébrales Développement du pavillon de l'oreille Hernie ombilicale physiologique Organes génitaux externes indifférenciés
43-49		13-22	6.24	Pigmentation visible de la rétine Séparation des doigts Apparition des mamelons, des paupières Fusion des bourgeons faciaux et formation de la lèvre supérieure Volumineuse hernie ombilicale physiologique
50-56		21-31	6.25	Allongement des membres, flexion des genoux et des coudes, doigts et orteils libres Aspect humain de la face Régression de la queue Persistance de la hernie ombilicale jusqu'à la fin du 3e mois

L'*ectoblaste* donne naissance aux tissus et organes en relation avec le monde extérieur :

- système nerveux central ;
- système nerveux périphérique ;
- épithéliums sensoriels de l'oreille, du nez et de l'œil ;
- peau et phanères ;
- adénohypophyse, glande mammaire, glandes sudoripares, émail des dents.

La régulation de l'induction de la *plaque neurale* est assurée par l'inactivation du facteur de croissance BMP4. Dans la région antérieure (crâniale), BMP4 est inactivé par les facteurs *noggin*, *chordin* et *follistatin* sécrétés par le nœud primitif, la chorde et le mésoblaste préchordal. Au niveau du cerveau postérieur et de la moelle épinière, l'inhibition de BMP4 est due aux facteurs *WNT3a* et *FGF*. En l'absence d'inhibition, *BMP4* entraîne la différenciation de l'ectoblaste en épiderme et la « ventralisation » du mésoblaste pour former le mésoblaste intermédiaire et latéral.

Le mésoblaste comprend essentiellement le *mésoblaste para-axial*, *intermédiaire* et *latéral*. Le mésoblaste para-axial se divise en *somitomères*, qui vont donner naissance au mésenchyme de la tête et qui, de la région occipitale à la région caudale, vont s'organiser en *somites*. Les somites donnent naissance aux *myotomes* (tissu musculaire), aux *sclérotomes* (cartilage et os) et aux *dermatomes* (derme), c'est-à-dire à tous les *tissus de soutien* de l'orga-

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

nisme. Les signaux provoquant la différenciation somitique proviennent des structures voisines, notochorde, tube neural et épiderme. La chorde et le plancher du tube neural sécrètent *Sonic hedgehog* qui induit la différenciation du sclérotome.

Deux régions à la source des muscles se différencient. L'une correspond à la région dorsomédiale du somite et est induite par les *protéines de type WNT* sécrétées par la partie dorsale du tube neural. L'autre est au niveau de la région ventrolatérale du somite et est induite par la combinaison de *BMP4* et de *FGF*, sécrétés par le mésoblaste latéral et par des molécules de type *WNT*, sécrétées par l'épiderme.

La région dorsale du somite dans sa partie moyenne devient le derme sous l'influence de la *neurotrophine 3*, sécrétée par la partie dorsale du tube neural (Fig. 6.12). Le mésoblaste donne aussi naissance au *système cardiovasculaire* (cœur, artères, veines, vaisseaux lymphatiques et cellules sanguines et lymphoïdes), à l'*appareil urogénital* (rein, gonades et leurs conduits excréteurs exception faite de la vessie), à la *rate* et à la *corticosurrénale*.

L'*entoblaste* fournit le revêtement épithélial du *tube digestif*, de l'*appareil respiratoire* et de la *vessie*. Il est aussi à l'origine des *parenchymes thyroïdien, parathyroïdien, thymique, hépatique* et *pancréatique*. Les revêtements épithéliaux de la *caisse du tympan* et de la *trompe d'Eustache* sont également d'origine entoblastique.

La métamérisation et la mise en place de l'axe céphalocaudal de l'embryon sont contrôlées par des *gènes à homéobox*. Ces gènes, dont la structure et la fonction sont conservées depuis la drosophile, comportent quatre groupes, *HOXA, HOXB, HOXC* et *HOXD* sur quatre chromosomes différents. Les gènes situés vers l'extrémité 3' du chromosome contrôlent le développement des structures les plus crâniales, ceux situés vers l'extrémité 5' contrôlent le développement caudal. Ensemble, ces gènes régissent aussi la spécification des différents territoires du cerveau postérieur (Fig. 6.20).

Par suite de la mise en place des organes et de la croissance rapide du système nerveux central, le disque embryonnaire primitif, initialement plat, s'agrandit et subit plusieurs plicatures, antéropostérieures (*céphalique* et *caudale*) et transversale (*plicature latérale*). Ces plicatures permettent la mise en place de la tête et de la région caudale, délimitant l'embryon et lui conférant sa troisième dimension. L'amnios est attiré en position ventrale, et l'embryon se positionne au sein de la cavité amniotique (Fig. 6.17). Le *cordon ombilical* et le *canal vitellin* assurent les connexions avec le placenta et la vésicule ombilicale, respectivement.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

QUESTIONS PRATIQUES

1 ● Décrire le processus de neurulation en y incluant les définitions de *gouttière neurale, tube neural* et *fermeture du tube neural*. À quel niveau la fermeture du tube neural débute-t-elle ? Comment se déroule cette fermeture ? À quelle semaine du développement ce phénomène est-il terminé ? Que se passe-t-il si la fermeture du tube neural ne se déroule pas en position céphalique ? En position caudale ? Qu'est-ce qu'une anomalie de fermeture du tube neural ? Comment peut-elle être prévenue ?

2 ● Quelle est l'origine embryologique des crêtes neurales ? Sont-elles ectoblastiques, entoblastiques, mésoblastiques ? À quelles structures contribuent-elles ? Quelle est la protéine inductrice responsable de leur différenciation ?

3 ● De quels feuillets embryonnaires dérivent les somites ? Comment sont-ils organisés et quels sont leurs dérivés ?

4 ● Quels sont les deux mécanismes de formation des vaisseaux ? Quel facteur de croissance joue un rôle essentiel dans la différenciation précoce des cellules sanguines et des vaisseaux ? Quel type de tumeur est causé par une prolifération anormale des capillaires sanguins ?

5 ● Quelles sont les subdivisions principales de l'intestin primitif et de quel feuillet dérive-t-il ? Quelle structure forme une connexion entre l'intestin moyen et la vésicule vitelline ? Quelles membranes ferment l'intestin primitif en position céphalique et caudale ?

6 ● Pourquoi la période allant de la 3^{e} à la 8^{e} semaine du développement est-elle si importante pour le développement normal, et la plus critique pour la survenue des malformations congénitales ?

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 7

Intestin primitif et cœlome interne

UN TUBE AU-DESSOUS D'UN TUBE : L'INTESTIN PRIMITIF

Au cours de la 3e et de la 4e semaine, le feuillet ectoblastique superficiel du disque embryonnaire tridermique se différencie pour donner la plaque neurale qui se transforme en un tube, le tube neural, à la source de l'encéphale et de la moelle épinière. C'est la *neurulation* (voir chapitre 6, p. 88). Presque simultanément, le feuillet ventral entoblastique s'enroule pour former aussi un tube, l'intestin primitif. Ainsi, l'embryon apparaît à ce stade constitué d'un tube dorsal qui est le tube neural, au-dessus d'un tube ventral qui est l'intestin primitif (Fig. 7.1). Le feuillet intermédiaire mésoblastique associe ces deux tubes, le mésoblaste latéral donne alors deux feuillets (viscéral et pariétal), la splanchnopleure (qui sera au contact des viscères) et la somatopleure (participant aux parois du corps). La splanchnopleure se positionne ventralement au contact de l'intestin primitif. La somatopleure associé à l'ectoblaste forme les *plis pariétaux latéraux* qui vont fusionner sur la ligne médiane en position ventrale pour fermer la paroi du cœlome interne (Fig. 7.1). L'espace entre feuillet pariétal et feuillet viscéral du mésoblaste latéral constitue le *cœlome* interne, qui à ce stade précoce, constitue une cavité unique, qui sera plus tard cloisonnée en cavité péricardique, pleurale et abdominopelvienne.

FORMATION DU CŒLOME INTERNE (INTRA-EMBRYONNAIRE)

À la fin de la 3e semaine, le *mésoblaste intra-embryonnaire* situé de part et d'autre de la ligne médiane se différencie pour donner :

- le *mésoblaste para-axial* qui formera les somitomères et les somites impliqués dans la constitution du squelette axial ;
- le *mésoblaste intermédiaire* à la source de l'appareil urogénital ;
- le *mésoblaste latéral* qui participera entre autres à la constitution des cavités thoraciques et abdominales (Fig. 7.1).

Tout de suite après sa formation, le mésoblaste latéral se creuse de petites cavités qui confluent ensuite pour diviser le mésoblaste en deux feuillets distincts (Fig. 7.1B) :

- un *feuillet pariétal* (la *somatopleure*) au contact de l'ectoblaste et en continuité avec le mésoblaste extra-embryonnaire tapissant la cavité amniotique ;
- un *feuillet viscéral* (la *splanchnopleure*), au contact de l'entoblaste limitant l'intestin primitif et en continuité avec la face viscérale du mésoblaste extra-embryonnaire de la vésicule vitelline (Fig. 7.1B).

La cavité ainsi formée entre ces deux feuillets constituera progressivement le *cœlome interne*. Durant la 4e semaine, les parois de l'embryon se

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

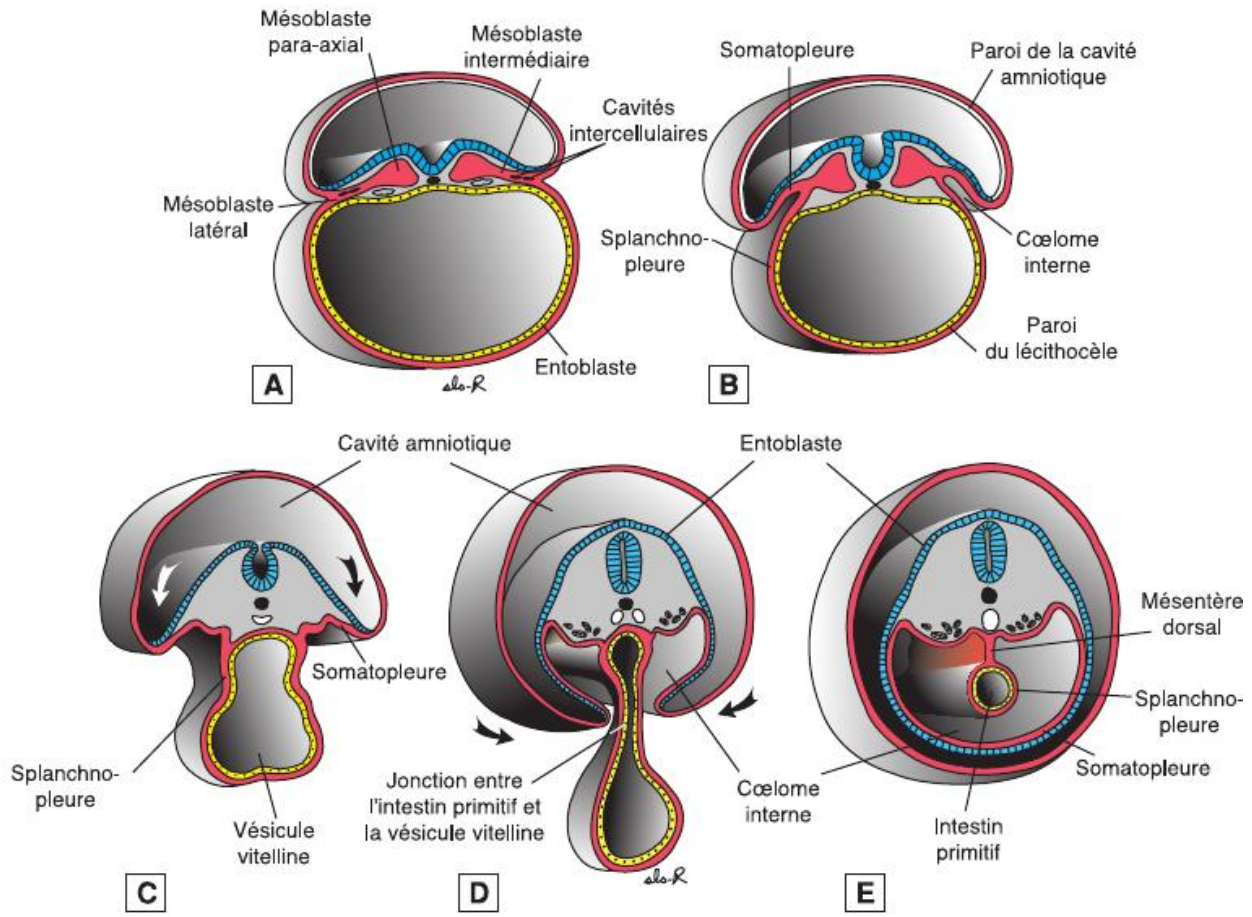


Figure 7.1 / Coupe transversale schématique d'un embryon à différents stades de constitution de l'intestin primitif, du cœlome intra-embryonnaire et des parois du corps. **A.** À 19 jours environ, des cavités se constituent dans le mésoblaste latéral. **B.** À 20 jours, le mésoblaste latéral est clivé pour participer à la formation de la somatopleure et de la splanchnopleure qui tapissent le cœlome interne en cours de formation. Les cellules qui tapissent la cavité intra-embryonnaire donneront naissance aux séreuses. **C.** À 21 jours, le cœlome intra-embryonnaire communique largement avec le cœlome extra-embryonnaire. **D.** À 24 jours, par suite de la plicature transversale, les plis latéraux (feuillet pariétal du mésoblaste latéral et ectoblaste) fusionnent sur la ligne médiane. **E.** À la fin de la 4e semaine, la splanchnopleure est en continuité avec la somatopleure ; elle forme en position médiale un double feuillet, le mésentère dorsal qui s'étend de la partie caudale de l'intestin antérieur jusqu'à la fin de l'intestin postérieur.

développent ventralement formant *deux plis latéraux* (*plicature transversale*) (Fig. 7.1B, C). Ces plis sont constitués du feuillet pariétal du mésoblaste latéral, recouvert d'ectoblaste et dans lequel s'infiltrent des cellules originaires des somites qui migrent à travers la frontière somitique latérale (voir chapitre 11, p. 189). Dans le même temps, l'entoblaste se développe et forme un cylindre qui constituera l'intestin primitif (Fig. 7.1D, E). Vers la fin de la 4e semaine, les plis latéraux fusionnent en position ventrale sur la ligne médiane, fermant ainsi la paroi abdominale et thoracique (Fig. 7.1C-E). Cette fermeture est favorisée par la croissance des pôles céphalique et caudal qui incurvent l'embryon en *position fœtale* (plicature longitudinale) (Fig. 7.2). La fermeture de la paroi en position ventrale est complète à l'exception de la zone du pédicule embryonnaire (futur cordon ombilical). De même, la fermeture de l'intestin primitif est complète sauf dans la zone moyenne (futur intestin moyen) qui se prolonge en direction de la *vésicule ombilicale* par le *canal vitellin* (Fig. 7.2D). Ce canal est incorporé dans le cordon ombilical, et devient très étroit (Fig. 8.16, p. 140), puis dégénère avec la vésicule vitelline entre le 2e et le 3e mois de gestation. Il est à noter que tout au long du processus de constitution du cœlome interne et de l'intestin primitif, les feuillets pariétal et viscéral du mésoblaste latéral sont en continuité au niveau du contact entre l'intestin

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

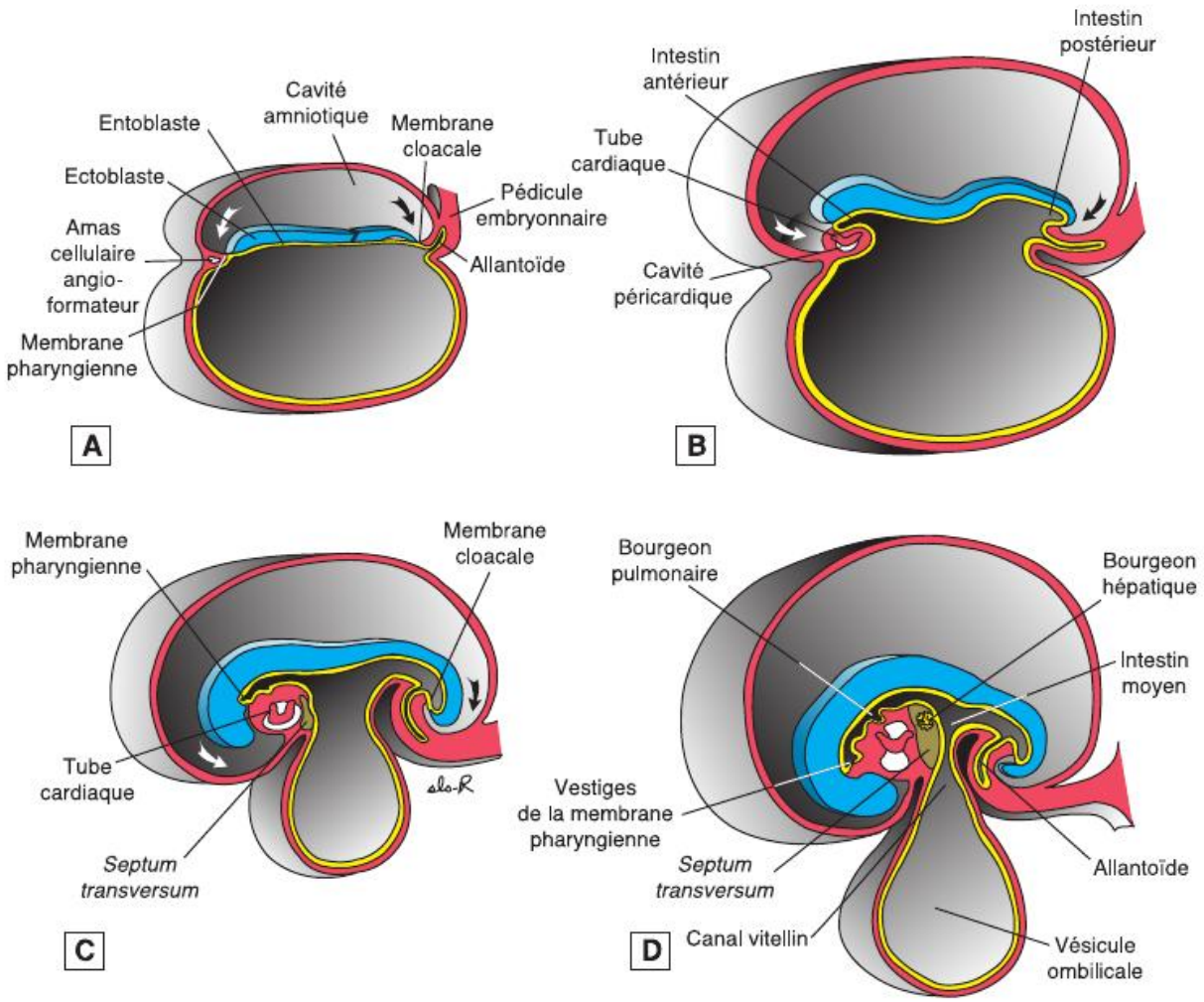


Figure 7.2 / Coupes sagittales d'embryons à différents stades du développement pour montrer les effets de la plicature céphalocaudale de l'embryon sur le positionnement du cœur, du *septum transversum*, de la vésicule vitelline et de l'amnios. Remarquer qu'au fur et à mesure de la progression des plicatures, le passage entre intestin primitif et vésicule vitelline se rétrécit jusqu'à former un mince pertuis (le canal vitellin) entre l'intestin moyen et cette vésicule vitelline **(D)**. Dans le même temps, l'amnios est attiré en position ventrale jusqu'à ce que la cavité amniotique entoure presque complètement l'embryon. **A.** 17 jours. **B.** 22 jours. **C.** 24 jours. **D.** 28 jours. Flèches : plicatures céphalique et caudale.

primitif et la paroi postérieure de l'embryon (Fig. 7.1D, E).

SÉREUSES

Des cellules de la somatopleure qui tapissent la cavité cœlomique se différencient en cellules mésothéliales qui tapisseront le *feuillet pariétal* des *séreuses* des cavités péritonéales, pleurale et péricardique (péritoine, plèvre, péricarde). De même, des cellules de la splanchnopleure constitueront le *feuillet viscéral au contact* des viscères abdominaux, des poumons et du cœur (Fig. 7.1E). La somatopleure et la splanchnopleure sont en continuité de même que les deux feuillets viscéraux accolés sur la ligne médiane pour constituer le *mésentère dorsal* (Fig. 7.1E) qui suspend le tube digestif dans la cavité abdominale à partir de la paroi postérieure (voir aussi chapitre 15). Initialement, le mésentère dorsal s'étend de la limite caudale de l'intestin antérieur à la fin de l'intestin postérieur. Le *mésentère ventral* existe de la fin de l'intestin antérieur à la première partie du duodénum. Il résulte de l'amincissement du mésoblaste du *septum transversum*, un bloc de mésoblaste qui constituera les tissus conjonctifs du foie et le centre phrénique du diaphragme (voir Fig. 7.2D et 7.5). Ces mésos sont faits de deux feuillets de péritoine et livrent passage aux vaisseaux sanguins, aux nerfs et aux lymphatiques des viscères.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Applications cliniques

Anomalies de fermeture de la paroi en position ventrale

Les *anomalies de fermeture de la paroi en position ventrale* (*coelosomies*) peuvent affecter le thorax, l'abdomen et la zone pelvienne ; elles peuvent intéresser le cœur (*ectopie cardiaque*) les viscères abdominaux (*laparoschisis ou gastroschisis*), l'appareil urogénital (*exstrophie vésicale* ou *cloacale*) en fonction de la localisation et de la taille de l'anomalie. Ces anomalies résultent de l'absence de fermeture de la paroi et impliquent les plis latéraux droit et gauche plus que les plis céphalique et caudal. Soit l'un ou les deux plis latéraux ne se développent pas en position ventrale, soit il y a des anomalies de fusion de ces plis sur la ligne médiane. L'omphalocèle représente aussi un défaut de formation de la paroi. Néanmoins, cette anomalie n'est pas due à une inhibition de fermeture, mais à la non-réintégration d'une partie du tube digestif situé à l'extérieur de la cavité abdominale, en raison de la hernie ombilicale physiologique présente chez l'embryon (voir p. 287).

L'*ectopia cordis* correspond à une anomalie très rare due à l'absence de fusion des deux ébauches de mésoblaste latéral dans la région thoracique entraînant une protrusion du cœur à l'extérieur du cœlome interne (Fig. 7.3A). Quelquefois, cette anomalie débute au niveau de la région caudale du sternum et s'étend au niveau de la partie haute de l'abdomen. Elle constitue alors un syndrome plurimalformatif complexe appelé la *pentalogie de Cantrell* qui associe une extériorisation du cœur, une hernie diaphragmatique antérieure, une absence de péricarde, une bifidité sternale et un défaut de formation de la paroi abdominale, incluant une omphalocèle et un laparoschisis. Il est à noter que l'omphalocèle observée dans la pentalogie de Cantrell est secondaire au défaut de fermeture de la paroi et n'est pas un événement premier. Le défaut de fermeture réduit la taille de la cavité abdominale et bloque ainsi le retour des anses intestinales présentes normalement dans le cordon ombilical (voir p. 287).

Le *laparoschisis* (Fig. 7.3B) est dû à une absence de fermeture de la paroi abdominale, conduisant à une hernie des anses intestinales directement dans la cavité amniotique ; de siège latéral, habituellement para-ombilical et le plus souvent à droite. La fréquence du laparoschisis est de 3,5 cas/10 000 naissances et concerne plus facilement des enfants nés de mères plutôt maigres, âgées de moins de 20 ans. Le laparoschisis peut être détecté par échographie et devant une élévation franche du taux d'alphafœtoprotéine dans le sang maternel et le liquide amniotique. Cette malformation n'est pas associée à des anomalies chromosomiques, mais on observe d'autres malformations dans 15 % des cas. Les anses intestinales concernées peuvent être altérées par le contact avec le liquide amniotique, qui peut avoir un effet corrosif, ou aussi s'enrouler les unes sur les autres, entraînant un volvulus intestinal avec un risque de lésions ischémiques étendues.

L'*exstrophie vésicale* et l'*exstrophie cloacale* sont les conséquences d'une absence de fermeture de la paroi abdominopelvienne. L'exstrophie vésicale représente un défaut de fermeture dans cette région, dans laquelle seule la muqueuse vésicale est exposée à l'extérieur (Fig. 7.3C). Dans le sexe masculin, le pénis peut être concerné par l'anomalie (un épispadias est courant, voir chapitre 16, p. 321). En cas d'exstrophie cloacale, plus sévère, la muqueuse rectale est également exposée (Fig. 7.3D, voir aussi chapitre 16, p. 309).

L'*omphalocèle* représente une autre anomalie de mise en place de la paroi abdominale (Fig. 7.4) mais n'est pas due à un déficit de fermeture. Cette malformation est due à une persistance de la *hernie ombilicale physiologique* qui existe entre la 6e et la 10e semaine, la réintégration normale de l'intestin moyen dans la cavité abdominale ne s'étant pas produite à ce terme (voir chapitre 15, p. 287). Elle est constituée par une hernie des viscères abdominaux, anses intestinales et autres viscères tel le foie, à travers un anneau ombilical large. Les viscères, foie, intestin, estomac, rate, vessie sont seulement recouverts d'amnios. (Dans le laparoschisis au contraire, les anses intestinales ne sont pas recouvertes d'amnios car elles font hernie directement dans la cavité amniotique). La fréquence de l'omphalocèle est de 2,5 cas/10 000 naissances et le taux de mortalité y est important. Elle est fréquemment associée à d'autres malformations majeures, malformations du cœur et du tube neural. Des anomalies chromosomiques sont présentes dans 15 % des cas. Comme le laparoschisis, l'omphalocèle s'accompagne d'un taux élevé d'alphafœtoprotéine.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

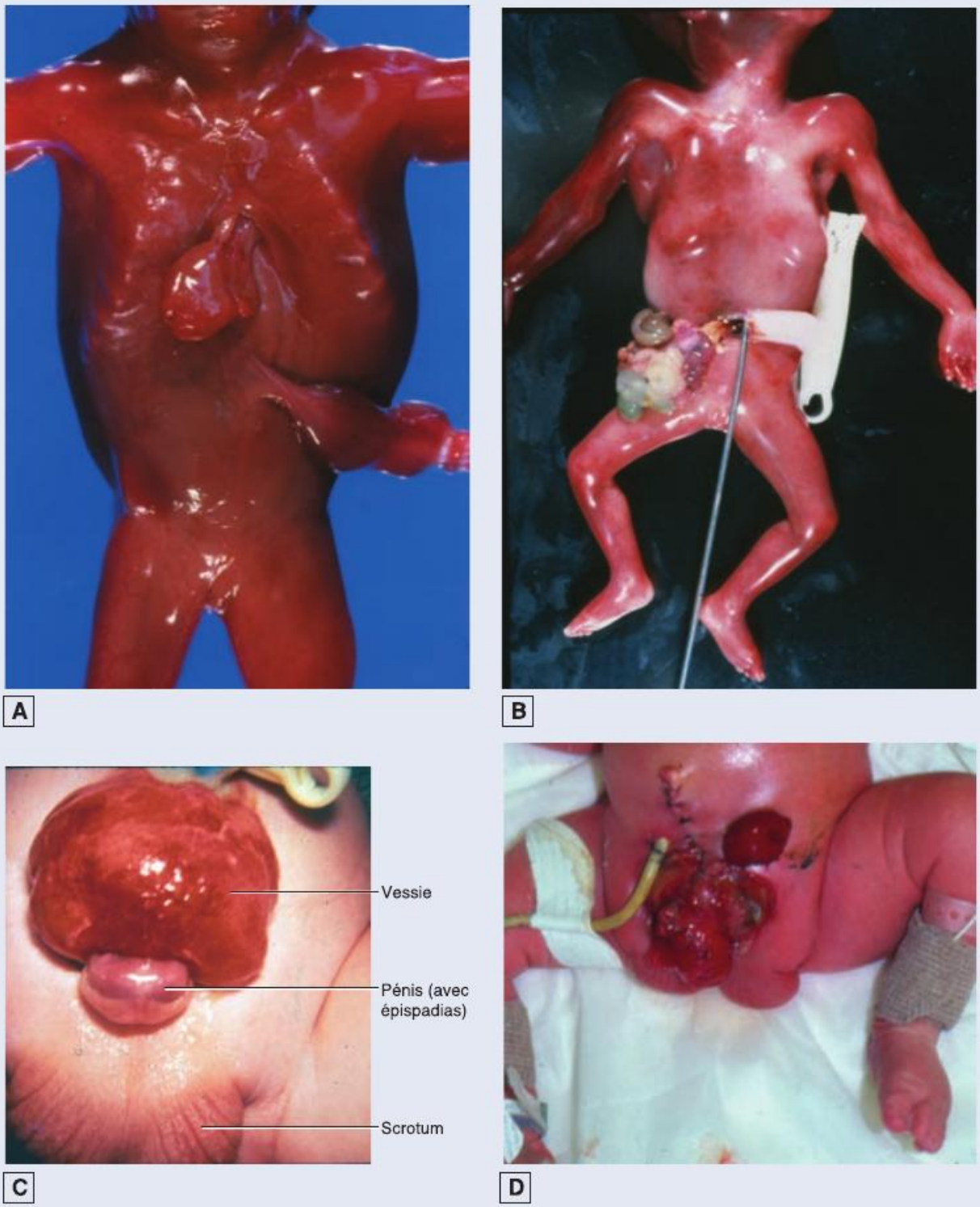


Figure 7.3 / Exemples d'anomalie de formation de la paroi due à une absence de fermeture de la région ventrale. **A.** Ectopie cardiaque (*ectopia cordis*). Extériorisation du cœur par malformation de la paroi thoracique due à l'absence de fusion des ébauches mésoblastiques du thorax. **B.** Laparoschisis : les anses intestinales font hernie à travers la paroi abdominale à la droite du cordon ombilical ; c'est la localisation la plus courante pour cette anomalie. **C.** Exstrophie vésicale, conséquence de défaut de formation de la paroi abdominopelvienne. Dans le sexe masculin, cette anomalie inclut généralement un épispadias. **D.** Exstrophie cloacale : il s'agit d'un défaut de fermeture majeur, dans lequel l'essentiel de la région pelvienne n'est pas fermé, laissant la vessie, une partie du rectum et le canal anal exposés à l'extérieur.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

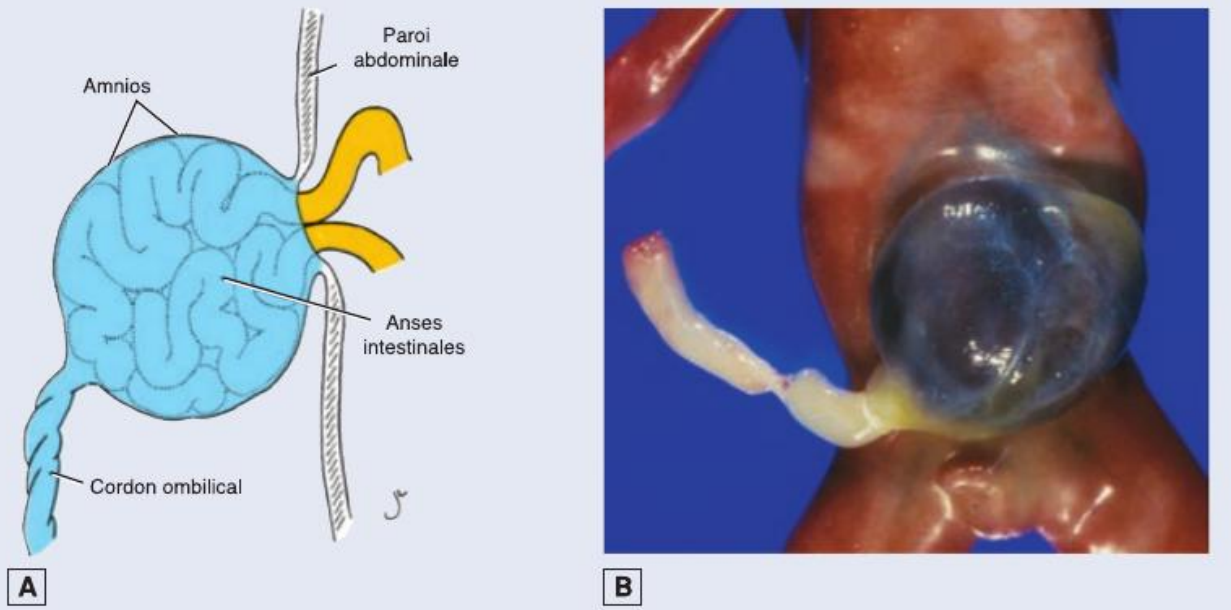


Figure 7.4 / Exemples d'omphalocèle, une anomalie qui survient lorsque les anses intestinales, qui constituent une hernie physiologique dans le cordon ombilical entre la 6e et la 10e semaine du développement, ne réintègrent pas la cavité abdominale. **A.** Schéma montrant la persistance des anses intestinales dans le cordon ombilical. Les anses intestinales sont recouvertes d'amnios car cette membrane se réfléchit normalement sur le cordon. **B.** Nouveau-né atteint d'omphalocèle. Cette anomalie est associée à d'autres malformations majeures et à des anomalies chromosomiques.

DIAPHRAGME ET CAVITÉ THORACIQUE

Le plus important des éléments entrant dans la constitution du diaphragme est le *septum transversum*, épaisse lame de mésoblaste qui occupe primitivement l'espace situé entre la base de la cavité thoracique et le pédicule de la vésicule vitelline (Fig. 7.5A, B). Le septum se forme à partir de la splanchnopleure entourant le cœur et se positionne entre les cavités thoracique et abdominale en formation, au moment de la formation de la plicature céphalique (Fig. 7.2B-D). Ce septum ne constitue pas une séparation complète, mais laisse de chaque côté une large communication entre les deux cavités, de part et d'autre de l'intestin antérieur : les *canaux péricardopéritonéaux* (ou *pleuropéritonéaux*) (Fig. 7.5B).

Lorsque les bourgeons pulmonaires se développent, ils occupent ces canaux (Fig. 7.5C, voir chapitre 14, p. 262). En raison de leur développement rapide, ils ne trouvent bientôt plus, dans ces canaux péricardopéritonéaux, un espace suffisant pour leur expansion, et se développent alors dans le mésenchyme de la paroi, dorsalement, ventralement et latéralement (Fig. 7.5C). L'expansion des bourgeons pulmonaires en direction ventrale et latérale se fait en arrière du plan du *pli pleuropéricardique*. Au début, ce pli apparaît de chaque côté sous forme de petites expansions de la paroi de la cavité thoracique indivise (Fig. 7.5C). Du fait de l'expansion des poumons, le mésoblaste de la paroi se trouve divisé en deux parties (Fig. 7.6) : la paroi thoracique définitive et les *séreuses pleuropéricardiques*, expansions des plis pleuropéricardiques en direction médiale contenant la *veine cardinale commune* (canal de Cuvier) et le *nerf phrénique*. Ultérieurement, du fait de la migration du cœur en position intrathoracique, et du changement de position du sinus veineux, les veines cardinales communes sont attirées sur la ligne médiane et les membranes pleuropéricardiques les suivent à la manière d'un méso (Fig. 7.6A). Comme ultime étape, elles fusionnent entre elles et avec le hile des poumons, divisant la cavité thoracique primitive en une *cavité péricardique* définitive et deux *cavités pleurales* (Fig. 7.6B). Chez l'adulte, les membranes pleuropéricardiques constituent le *péricarde fibreux*.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

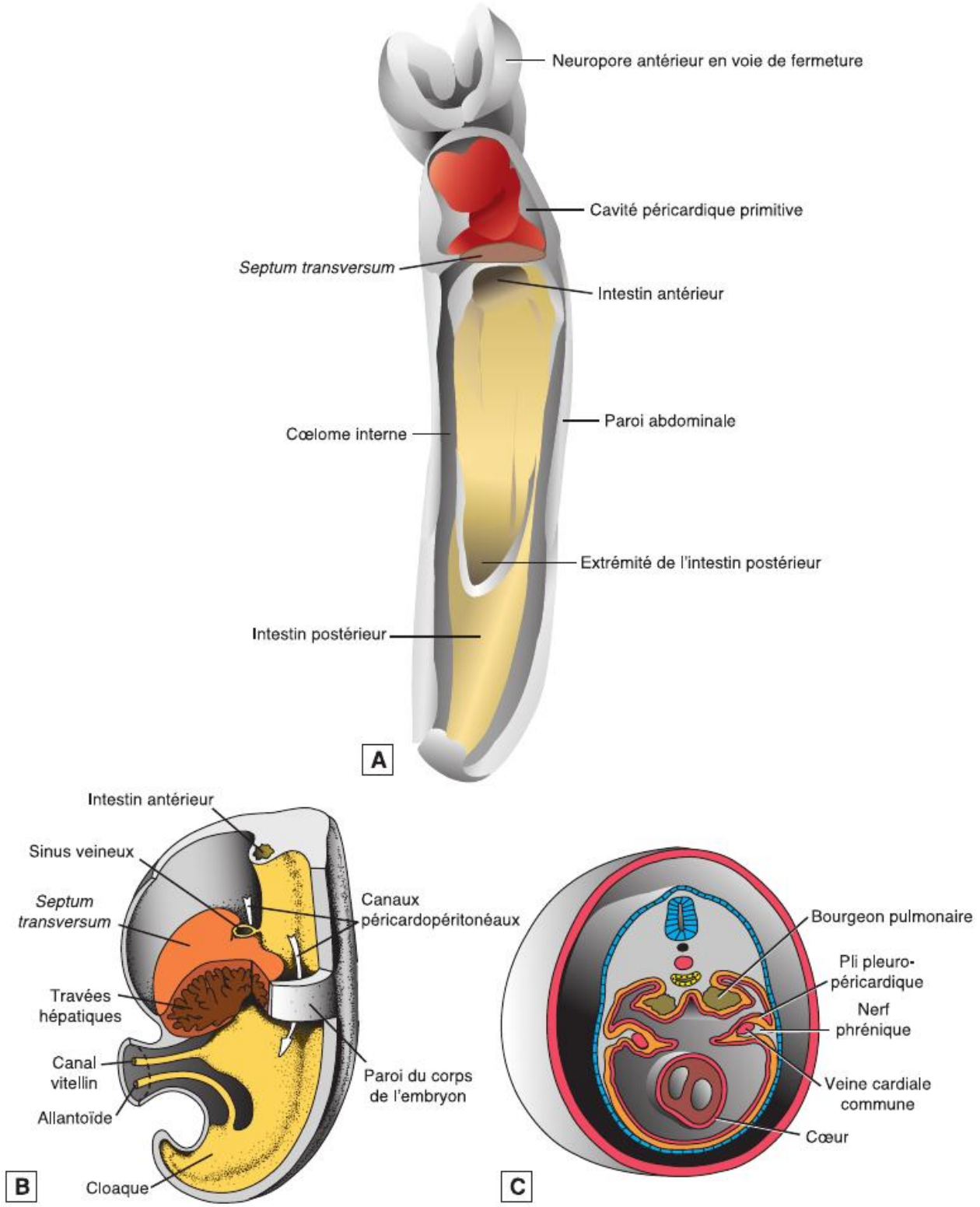


Figure 7.5 / A. Vue ventrale d'un embryon à 24 jours de gestation. On voit l'intestin primitif en cours de fermeture, les orifices de l'intestin antérieur et de l'intestin postérieur, l'ébauche cardiaque dans la cavité pleuropéricardique primitive qui commence à être séparée de la cavité abdominale par le *septum transversum*. **B.** Embryon humain d'environ 5 semaines. On a retiré une partie de la paroi et du *septum transversum* pour montrer les canaux péricardopéritonéaux qui font communiquer cavités pleuropéricardique et péritonéale. Les cordons hépatiques pénètrent dans le mésenchyme épais du *septum transversum*. **C.** Développement des bourgeons pulmonaires dans les canaux péricardopéritonéaux. Remarquer les plis pleuropéricardiques.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

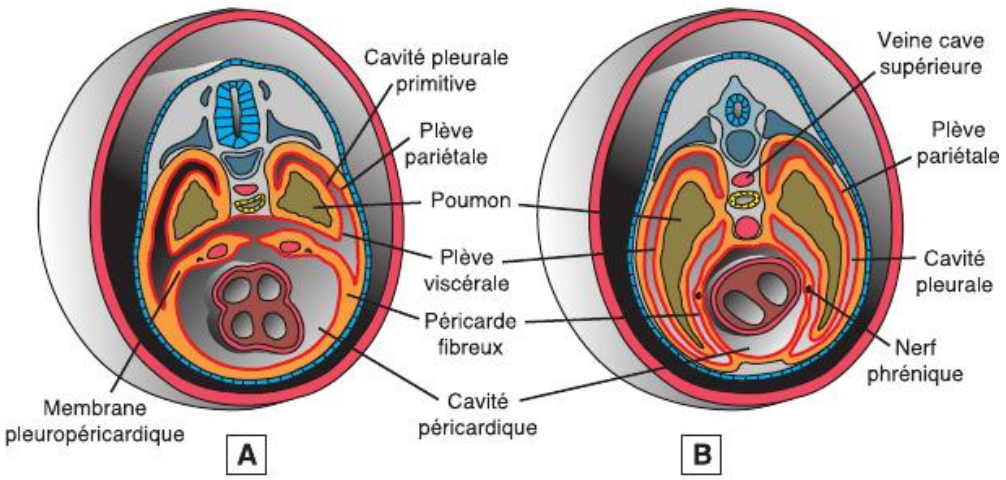


Figure 7.6 / A. Transformation des canaux péricardopéritonéaux en cavités pleurales et formation des membranes pleuropéricardiques. Remarquer les plis pleuropéricardiques avec le canal de Cuvier et le nerf phrénique. Le mésenchyme de la paroi est divisé en un contingent pour les membranes pleuropéricardiques et un autre pour la paroi thoracique définitive. **B.** Coupe schématique du thorax après fusion des plis pleuropéricardiques entre eux et avec le hile pulmonaire. Remarquer la situation du nerf phrénique dans le péricarde fibreux. Le canal de Cuvier droit est devenu veine cave supérieure.

FORMATION DU DIAPHRAGME

Bien que séparées de la cavité péricardique, les cavités pleurales demeurent temporairement en communication avec la cavité abdominale par le biais des canaux péricardopéritonéaux (Fig. 7.5B). Au cours du développement ultérieur, le passage entre les cavités pleurale et péritonéale est fermé par des replis en croissant, les *plis pleuropéritonéaux* (Fig. 7.7A). Ces plis se projettent au niveau de l'extrémité caudale des canaux péricardopéritonéaux. Par la suite, ils croissent en direction médiale et ventrale et fusionnent vers la 7^{e} semaine avec le méso-œsophage et le *septum transversum* (Fig. 7.7B). Ainsi, la communication entre portions thoracique et abdominale de la cavité cœlomique est obturée par les membranes pleuropéritonéales. Par la suite, l'expansion des cavités pleurales aux dépens du mésenchyme des parois se poursuit et il en résulte l'apparition d'un bourrelet périphérique autour des membranes pleuropéritonéales (Fig. 7.7C). Par ce bourrelet, des myoblastes, issus des somites des segments cervicaux C3-C5 pénètrent entre les feuillets de la membrane pour former la composante musculaire du diaphragme.

Ainsi, le diaphragme adulte dérive des éléments suivants :

- le *septum transversum*, qui constitue la partie tendineuse du diaphragme ou centre phrénique ;
- les membranes pleuropéritonéales droite et gauche ;
- des éléments musculaires provenant des somites C3-C5 ;
- le méso-œsophage, dans lequel se développent les *piliers* du diaphragme (Fig. 7.7C).

Au départ, à la 4^{e} semaine, le *septum transversum* se trouve au niveau des somites cervicaux et il reçoit des fibres nerveuses provenant des *3^{e}, 4^{e} et 5^{e} métamères*. Ces nerfs, qui croissent et se ramifient dans le septum et qui constituent les *nerfs phréniques*, traversent au début les plis pleuropéricardiques (Fig. 7.5B). Cela explique pourquoi à un stade ultérieur, du fait de l'expansion du poumon et de la descente du septum, les nerfs phréniques, bien qu'innervant le diaphragme, sont situés dans le péricarde fibreux (Fig. 7.6).

Le *septum transversum* est en situation cervicale durant la 4^{e} semaine, mais à la 6^{e} semaine, le diaphragme en formation se trouve au niveau des somites thoraciques. Ce repositionnement du diaphragme est dû à la croissance rapide de l'axe dorsal de l'embryon (rachis) par rapport à sa région ventrale. Vers le début du 3^{e} mois, quelques éléments postérieurs du diaphragme prennent naissance au niveau de la première vertèbre lombaire.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Le nerf phrénique assure l'*innervation motrice et sensitive* du diaphragme. Comme la partie la plus périphérique du diaphragme provient du mésoblaste de la paroi thoracique, on pense que les derniers nerfs intercostaux contribuent à l'innervation sensitive de cette région.

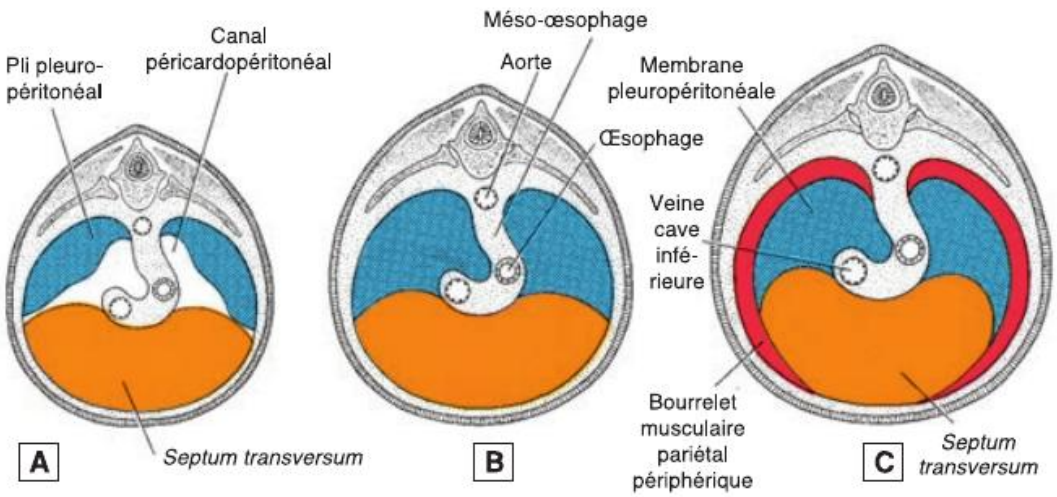


Figure 7.7 / Développement du diaphragme. **A.** Les plis pleuropéritonéaux apparaissent au début de la 5e semaine. **B.** Les plis pleuropéritonéaux ont fusionné avec le *septum transversum* et le méso-œsophage à la 7e semaine, séparant ainsi la cavité thoracique de la cavité abdominale. **C.** Coupe transversale au 4e mois du développement. Un bourrelet additionnel dérivé de la paroi du tronc forme la partie la plus périphérique du diaphragme.

Applications cliniques

Hernies diaphragmatiques

La *hernie diaphragmatique* est une des malformations les plus courantes chez le nouveau-né (1/2 000). Elle est due le plus souvent à une absence de fermeture des canaux péricardopéritonéaux par les membranes pleuropéritonéales (Fig. 7.8). Dans cette situation, cavités pleurale et péritonéale sont en continuité le long de la paroi postérieure. Cette malformation, qui constitue une hernie diaphragmatique congénitale de la coupole, permet l'irruption des viscères abdominaux dans la cavité pleurale. Dans 85 à 90 % des cas, la hernie siège du côté gauche. Des anses intestinales, l'estomac, la rate et une partie du foie peuvent pénétrer dans la cavité thoracique (Fig. 7.8). La présence des viscères abdominaux dans le thorax entraîne un refoulement du cœur vers l'avant et une compression des poumons responsable généralement d'une hypoplasie pulmonaire. Une malformation majeure du diaphragme entraîne une mortalité importante (75 %) liée à l'hypoplasie pulmonaire et aux troubles en résultant.

Parfois, l'anomalie n'intéresse qu'un petit contingent de fibres musculaires du diaphragme. Elle peut alors rester longtemps latente et n'être découverte que chez le grand enfant. Cette anomalie peut concerner la partie postérieure du diaphragme, mais elle est plus fréquente à la partie antérieure (*hernie parasternale de Morgagni*). L'orifice herniaire est situé entre les chefs sternal et sternocostal du diaphragme. Elle contient un petit sac péritonéal et parfois des anses intestinales (Fig. 7.8A).

Un autre type de hernie diaphragmatique est la *hernie hiatale*. Elle serait due à une brièveté congénitale de l'œsophage. Cardia et partie supérieure de l'estomac sont retenus dans le thorax et une constriction gastrique peut s'observer au niveau du diaphragme.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

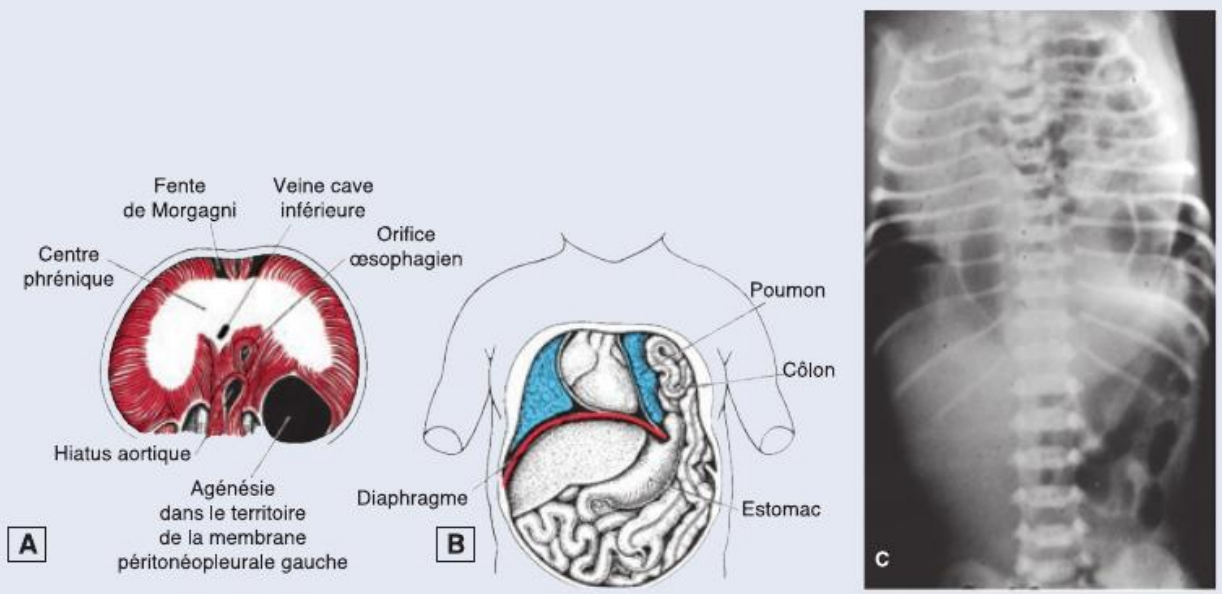


Figure 7.8 / Hernie diaphragmatique congénitale. **A.** Face inférieure du diaphragme, montrant une vaste agénésie de la membrane pleuropéritonéale du côté gauche. **B.** Hernie des anses intestinales et d'une partie de l'estomac dans la cavité pleurale gauche. Le cœur et le médiastin sont fréquemment refoulés vers la droite, tandis que le poumon gauche est comprimé. **C.** Radiographie d'un nouveau-né atteint d'une hernie de la coupole gauche. Les viscères abdominaux ont envahi l'hémithorax.

RÉSUMÉ

À la fin de la 3e semaine, la neurulation conduit à la mise en place du tube neural en position dorsale alors que l'intestin primitif constitue aussi un tube en position ventrale à partir de l'entoblaste, l'association des deux crée un « tube au-dessous d'un tube » dans l'embryon. Le mésoblaste contribue à associer l'un et l'autre. Le mésoblaste latéral se scinde en deux feuillets la *splanchnopleure*, associée à l'intestin primitif et la *somatopleure*, qui avec l'ectoblaste constitue les plis latéraux, ébauche des parois abdominopelvienne et thoracique. L'espace entre splanchnopleure et somatopleure constitue le *cœlome intra-embryonnaire* (Fig. 7.1). Ce cœlome interne se ferme par la fusion des plis latéraux en position ventrale, à l'exception de la zone du pédicule embryonnaire (Fig. 7.1 et 7.2). À ce niveau, l'intestin primitif maintient un lien transitoire avec la *vésicule vitelline* par le *canal vitellin*. Les plis latéraux entraînent l'amnios de manière telle qu'il entoure l'embryon et recouvre le pédicule embryonnaire qui deviendra le *cordon ombilical* (Fig. 7.1D et 7.2D). L'absence de fermeture de la paroi en position ventrale constitue les *anomalies congénitales de la paroi abdominale*, tels l'*ectopia cordis*, le *laparoschisis* et l'*exstrophie de la vessie et du cloaque* (Fig. 7.3).

À la suite des plicatures de l'embryon dans les sens céphalocaudal et transversal, la cavité cœlomique s'étend du thorax au pelvis. Le *péritoine pariétal*, la *plèvre pariétale* et le *feuillet externe du péricarde* se forment à partir de la somatopleure. Le *péritoine viscéral*, la *plèvre viscérale* et le *feuillet interne du péricarde* se forment à partir de la splanchnopleure. Ces feuillets sont en continuité, se réfléchissant au niveau du hile de chaque organe dans chaque cavité. (On peut comparer cela à la situation créée par un doigt enfoncé à la surface d'un ballon gonflé : la zone au contact du doigt [qui représente l'organe] étant la splanchnopleure alors que le reste du ballon, à distance, est la somatopleure. L'espace entre les deux est le cœlome primitif, les deux zones du ballon sont en continuité au bout du doigt [hile]). Dans la cavité abdominale, ces feuillets constituent le *péritoine* associant le

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

tube digestif à la paroi sous forme d'un double feuillet de mésentère (Fig. 7.1). Les mésos relient les viscères à la paroi et livrent passage aux vaisseaux sanguins, nerfs et lymphatiques se rendant à ces organes. Initialement, l'intestin primitif depuis la partie caudale de l'intestin antérieur jusqu'à la fin de l'intestin postérieur est relié à la paroi postérieure par le *mésentère dorsal* (Fig. 7.1E). Le *mésentère ventral*, qui provient du *septum transversum*, n'existe qu'au niveau de l'œsophage terminal, de l'estomac et de la première portion du duodénum (voir chapitre 15).

Le *diaphragme* divise la cavité cœlomique en *cavités thoracique* et *abdominale*. Il provient de quatre éléments : le *septum transversum* (*centre phrénique*), les *membranes pleuropéritonéales*, le *méso-œsophage*, et les *éléments musculaires* de la paroi du corps dérivés des somites (C3-C5) (Fig. 7.7). Comme le *septum transversum* est localisé initialement au contact des métamères cervicaux 3 à 5 et comme les muscles du diaphragme dérivent de ces somites, le nerf phrénique est donc aussi originaire de ces segments de la moelle épinière (C3, C4 et C5). Les hernies diaphragmatiques congénitales résultent le plus souvent d'un défaut de la membrane pleuropéritonéale gauche.

La *cavité thoracique* est divisée en une *cavité péricardique* et deux *cavités pleurales* par les *membranes pleuropéricardiques* (Fig. 7.6).

QUESTIONS PRATIQUES

1 • Un nouveau-né meurt immédiatement après la naissance sans avoir respiré. L'autopsie révèle une importante hernie de la coupole gauche, l'estomac et l'intestin occupant l'hémithorax gauche. Les deux poumons sont hypoplasiques. Quelle est l'origine embryologique de cette malformation ?

2 • Un nouveau-né présente une large brèche para-ombilicale par laquelle est extériorisée la plus grande partie du côlon et de l'intestin grêle. Les viscères ne sont pas recouverts d'amnios. Quelle est l'origine embryologique de cette malformation ? L'association à d'autres malformations est-elle probable ?

3 • Expliquer pourquoi le nerf phrénique, qui fournit les fibres motrices et sensitives du diaphragme dérive des métamères cervicaux alors que le diaphragme est en position thoracique. De quels segments cervicaux ces nerfs sont-ils originaires ?

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 8

Du 3e mois à la naissance : le fœtus et le placenta

DÉVELOPPEMENT DU FŒTUS

La période qui va du début de la 9e semaine du développement jusqu'à la fin de la vie intra-utérine est appelée *période fœtale*. Elle est caractérisée par la maturation des tissus et organes et par une croissance rapide du corps. La longueur du fœtus est habituellement exprimée en *longueur « vertex-coccyx »* (fœtus en flexion) ou en *longueur « vertex-talon »* (fœtus en extension). Ces mesures, exprimées en centimètres, sont corrélées avec l'âge du fœtus exprimé en semaines ou en mois (Tab. 8.1). La croissance en longueur est particulièrement rapide au cours des 3e, 4e et 5e mois de la grossesse tandis que l'accroissement en poids intervient surtout au cours des 2 derniers mois. On estime généralement la *durée de la grossesse à 280 jours ou 40 semaines après le début des dernières règles (semaines d'aménorrhée), en fait plus exactement 266 jours ou 38 semaines après la fécondation*. Dans cet ouvrage, l'âge de l'embryon est calculé à partir de la fécondation, et exprimé en semaines ou en mois.

Tableau 8.1 / Croissance du fœtus durant la période fœtale.

Âge en semaines	Longueur vertex-coccyx (cm)	Poids (g)
9-12	5-8	10-45
13-16	9-14	60-200
17-20	15-19	250-450
21-24	20-23	500-820
25-28	24-27	900-1 300
29-32	28-30	1 400-2 100
33-36	31-34	2 200-2 900
37-38	35-36	3 000-3 400

● Évolution mois par mois

L'un des changements les plus frappants de cette période fœtale est le ralentissement relatif de la croissance de la tête par rapport au reste du corps. Au début du 3e mois, la tête constitue approximativement la moitié de la longueur vertex-coccyx (Fig. 8.1 et 8.2). Vers le début du 5e mois, elle représente environ un tiers de la longueur vertex-talon et approximativement un quart à la naissance (Fig. 8.2). En fait, au cours du déroulement de la grossesse, la croissance du corps s'accélère tandis que celle de la tête ralentit.

Au cours du 3e mois, la face prend un aspect plus humain (Fig. 8.3 et 8.4). Les yeux, primitivement orientés latéralement, viennent se positionner sur le versant antérieur de la face ; les oreilles se rapprochent de leur situation définitive à la partie latérale de la tête (Fig. 8.3). Les membres acquièrent une longueur proportionnelle à la longueur du corps, mais les membres inférieurs restent un peu plus courts et moins développés que les membres supérieurs. Les *points d'ossification primaire* des os longs et du crâne apparaissent à la 12e semaine. C'est aussi à partir de la 12e semaine que le développement des organes génitaux externes est tel

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

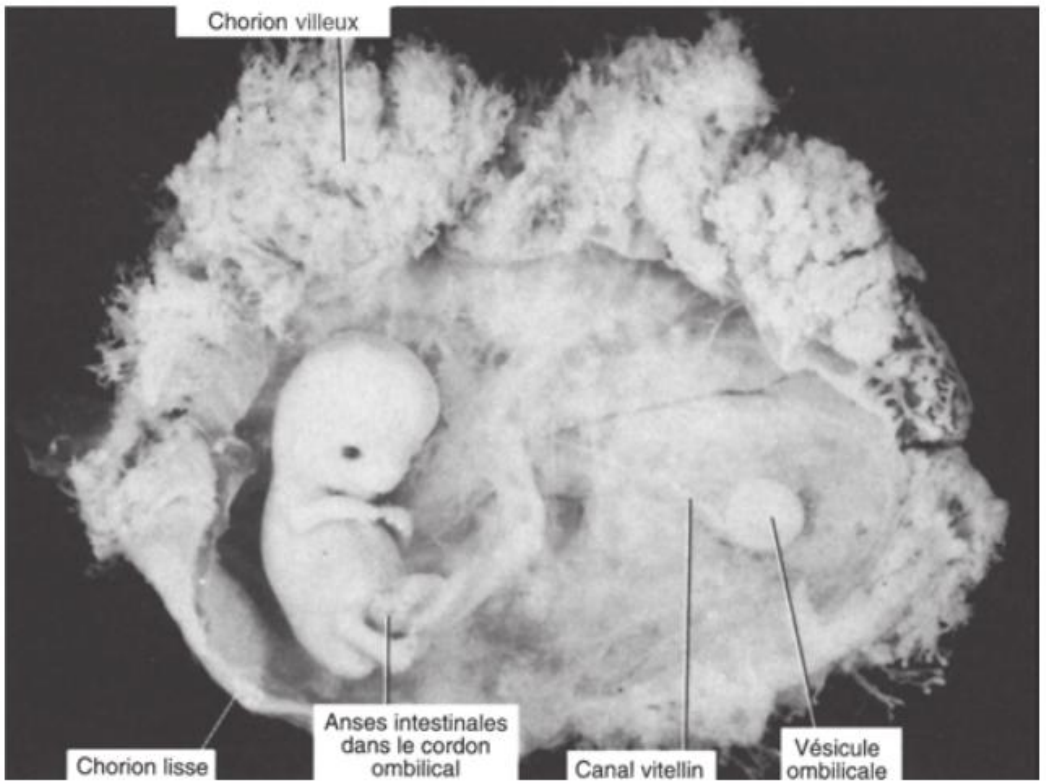


Figure 8.1 / Fœtus de 9 semaines. Remarquer la taille importante de la tête par comparaison avec le reste du corps. La vésicule ombilicale et le canal vitellin sont visibles dans la cavité choriale. Remarquer le cordon ombilical et la hernie des anses intestinales. D'un côté du chorion il y a de nombreuses villosités (chorion villeux), de l'autre côté il y en a très peu (chorion lisse).

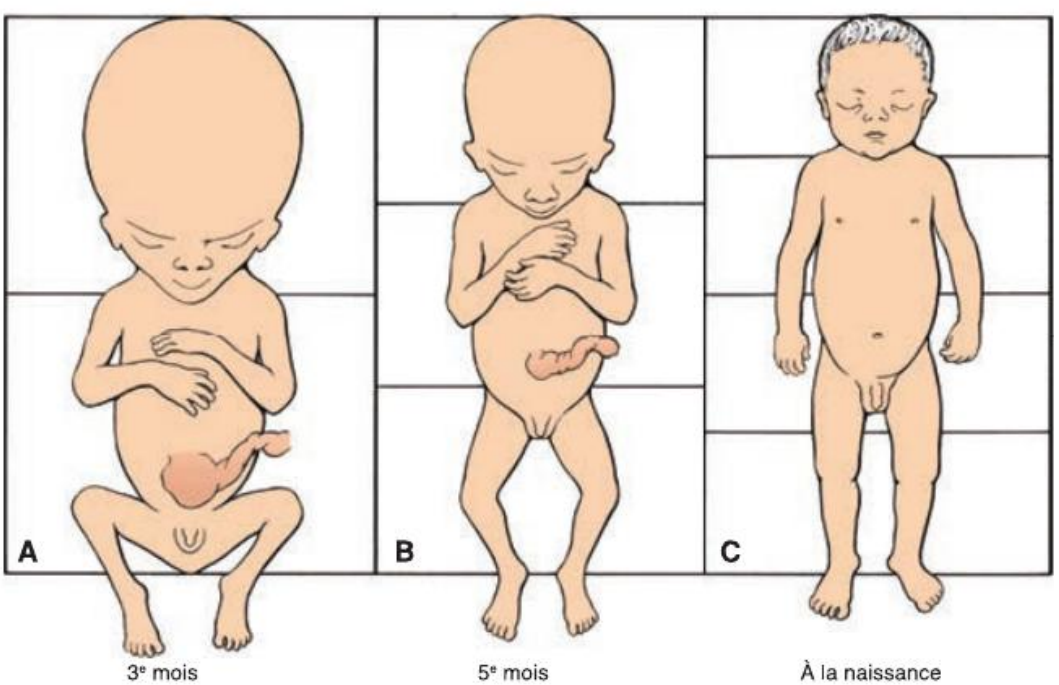


Figure 8.2 / Volume relatif de la tête par rapport au reste du corps à différents stades du développement.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 8.3 / Fœtus de 11 semaines. Le cordon ombilical présente encore un renflement à sa base, dû à la hernie des anses intestinales. Le crâne de ce fœtus a des contours irréguliers. Les doigts et les orteils sont bien développés.

Figure 8.4 / Fœtus de 12 semaines *in utero*. Remarquer la vascularisation visible à travers la peau très fine. La face a déjà un aspect humain, mais les oreilles sont à l'état d'ébauches. Les mouvements fœtaux commencent à ce stade mais ne sont pas encore perçus par la mère.

qu'il permet le diagnostic du sexe par échographie. À la 6e semaine, les *anses intestinales forment une volumineuse hernie dans le cordon ombilical* : vers la 12e semaine, elles réintègrent la cavité abdominale. À la fin du 3e mois, après interruption de grossesse, une activité réflexe peut être constatée chez le fœtus, témoignant d'une activité musculaire.

Pendant le *4e* et le *5e mois*, le fœtus grandit rapidement (Fig. 8.5 et Tab. 8.1) et, à la fin de la première moitié de la vie intra-utérine, la longueur vertex-coccyx est d'environ 15 cm, ce qui représente à peu près la moitié de la taille de naissance. Mais le poids du fœtus augmente peu pendant cette période : à la fin du 5e mois, il n'atteint pas 500 g. Le fœtus est recouvert d'un fin duvet, le *lanugo* ; les sourcils et les cheveux sont visibles. *Au cours du 5e mois*, les *mouvements du fœtus sont habituellement perçus par la mère*.

Pendant la *deuxième moitié de la vie intra-utérine*, le poids du fœtus augmente considérablement en particulier au cours des 2,5 derniers mois. Durant cette période, il gagne 50 % de son poids total à terme (environ 3 200 g). Au cours du *6e mois*, le fœtus a un aspect ridé et rougeâtre en raison de la pauvreté en tissu conjonctif sous-cutané. Si la naissance se produit au cours du 6e mois, l'enfant a de grandes difficultés à survivre. Les grands organes vitaux sont capables d'entrer en fonction, mais l'appareil respiratoire et le système nerveux central n'ont pas acquis une différenciation suffisante, et les coordinations entre ces deux systèmes ne sont pas encore suffisamment établies. Entre 6,5 mois et 7 mois, le fœtus mesure 25 cm (vertex-coccyx) et pèse environ 1 100 g. S'il naît à cette période, le fœtus prématuré a 90 % de chances de survie. Quelques repères de

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

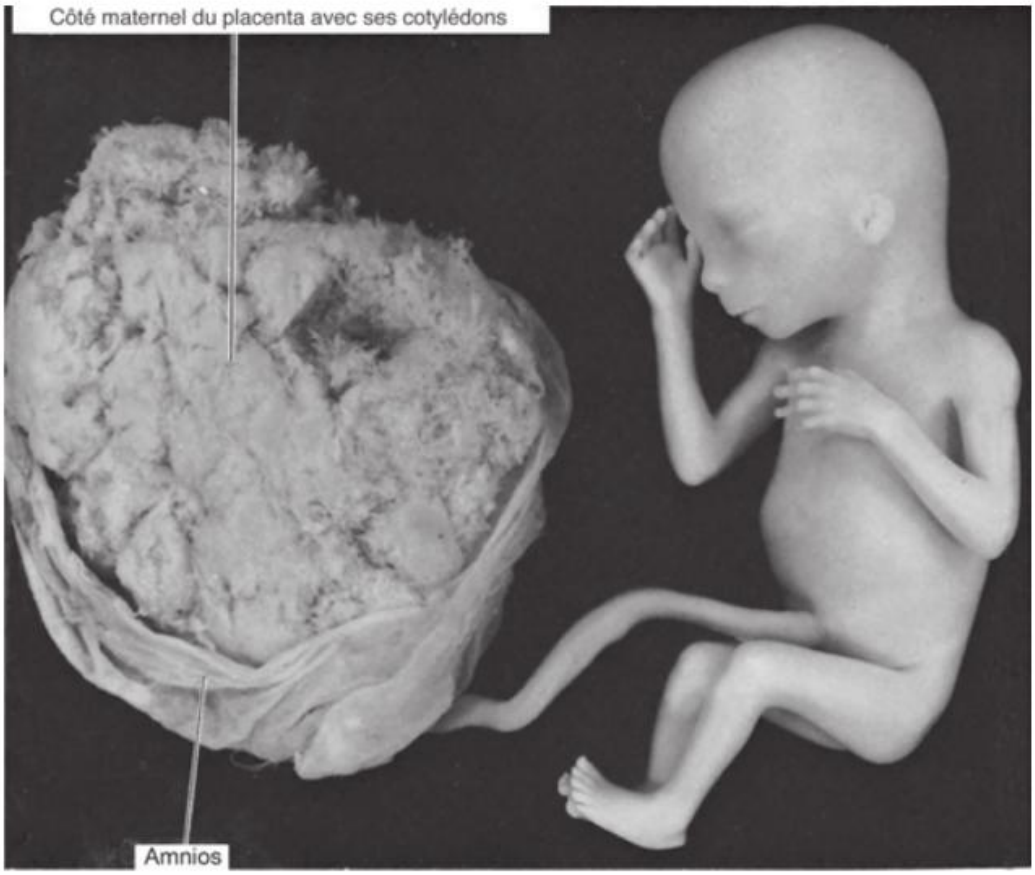


Figure 8.5 / Fœtus de 18 semaines relié au placenta par son cordon ombilical. La peau est très mince du fait de l'absence de tissu adipeux sous-cutané. Remarquer le placenta avec ses cotylédons, et l'amnios.

développement des 7 premiers mois figurent dans le tableau 8.2.

Pendant les 2 derniers mois s'effectue la mise en place de la graisse sous-cutanée, qui donne au corps ses contours bien arrondis caractéristiques (Fig. 8.6). Vers la fin de la vie intra-utérine, la peau est recouverte d'une substance blanchâtre, graisseuse, le *vernix caseosa*, produit de sécrétion des glandes sébacées.

À la fin du 9e *mois*, c'est le crâne qui possède la plus grande circonférence de toutes les parties du corps. Ce fait est important au regard de la traversée de la filière génitale pendant l'accouchement. À la naissance, le poids du fœtus est de 3 000 à 3 400 g, sa longueur vertex-coccyx est de 36 cm, la longueur vertex-talon est d'environ 50 cm. Les organes génitaux externes sont différenciés, et les testicules sont normalement en place dans le scrotum.

Tableau 8.2 / Étapes du développement durant la vie fœtale.

	Âge (en semaines)
Apparition des bourgeons du goût	7
Déglutition	10
Mouvements respiratoires	14-16
Succion	24
Perception des sons	24-26
Yeux sensibles à la lumière*	28

* Reconnaissance des formes et des couleurs à la période post-natale.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

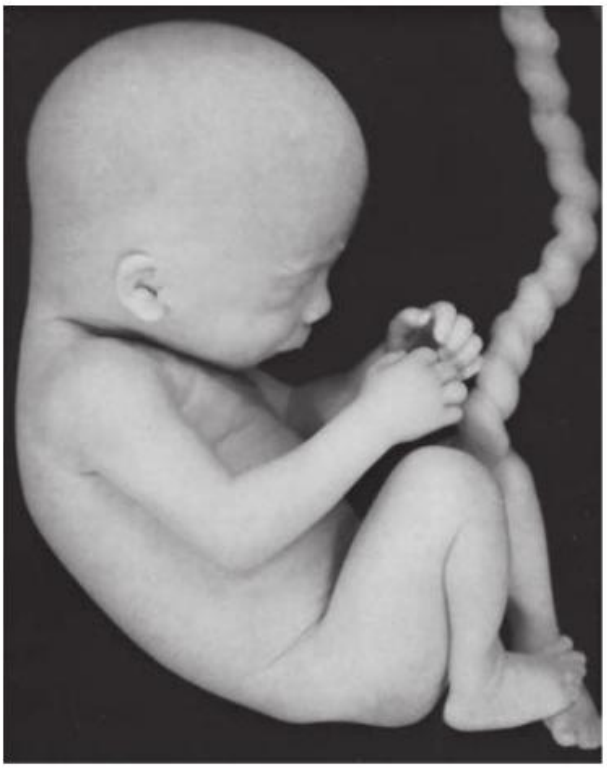


Figure 8.6 / Fœtus de 7 mois. Ce fœtus était probablement viable. Il a des contours réguliers du fait de l'apparition de la graisse sous-cutanée. Remarquer la torsion en spirale du cordon ombilical.

● Date du terme et naissance

La date normale de la naissance est de 266 jours ou 38 semaines après la fécondation. L'ovocyte est habituellement fécondé dans les 12 heures qui suivent l'ovulation. Néanmoins, les spermatozoïdes conservent un pouvoir fécondant jusqu'à 6 jours après leur introduction dans les voies génitales féminines. Le rapport fécondant peut donc se produire dans les 6 jours qui précèdent l'ovulation. Habituellement, la femme enceinte consulte son gynécologue après 2 mois d'aménorrhée, et il est difficile à cette date de retrouver de façon précise la date du rapport fécondant, et donc la date de la fécondation.

Les gynécologues calculent la date du terme en ajoutant 280 jours ou 40 semaines à la date du premier jour des dernières règles (semaines d'aménorrhée). Chez les femmes qui ont un cycle régulier de 28 jours, cette méthode est précise, mais, si les cycles sont irréguliers, elle peut être source d'importantes erreurs. Une difficulté supplémentaire provient de ce que certaines femmes présentent une courte hémorragie vers le 14e jour après la fécondation, du fait de l'activité érosive du trophoblaste au cours de l'implantation (voir chapitre 4, « Jour 13 », p. 63). On voit donc qu'il n'est pas toujours facile de déterminer la date prévisible de l'accouchement. D'une façon générale, la plupart des enfants naissent dans un délai de 10 à 14 jours autour de la date prévue pour l'accouchement. S'ils naissent nettement plus tôt (avant 37 semaines d'aménorrhée), on dit qu'il s'agit de *prématurés*, s'ils naissent plus tard, on dit qu'il s'agit d'enfants *post-matures*.

Dans certaines circonstances, le médecin aura besoin de tenter de déterminer l'âge de l'embryon ou du fœtus. En se fondant d'une part sur la date du début des dernières règles et d'autre part sur la longueur, le poids et les autres caractéristiques morphologiques du fœtus, il sera habituellement possible d'évaluer approximativement l'âge du fœtus. L'*échographie* est particulièrement efficace pour préciser cet âge (voir chapitre 9, p. 164). De la 7e à la 14esemaine, elle donne une mesure de la longueur vertex-coccyx avec une précision de 1 à 2 jours. De la 16e à la 30e semaine, les mensurations les plus caractéristiques sont celles du *diamètre biparié tal*, du *périmètre crânien et abdominal*, de la *longueur du fémur*. La détermination précise de l'âge et de la taille du fœtus est importante pour la surveillance de la grossesse et de l'accouchement, notamment lorsque la mère a un bassin étroit ou lorsque le bébé est malformé.

MEMBRANES ET PLACENTA

Le placenta est un organe qui facilite les échanges nutritionnels et gazeux entre les compartiments maternel et fœtal. Au moment où le fœtus débute sa 9esemaine de développement, l'accroissement des besoins nutritionnels et métaboliques entraîne des modifications majeures du placenta. C'est le cas en particulier de l'accroissement de la surface de contact entre les compartiments maternel et fœtal qui facilite et augmente les échanges. La disposition des membranes fœtales évolue, parallèlement à l'augmentation de la production de liquide amniotique.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Applications cliniques

Bébés de faible poids de naissance

La taille et le poids du fœtus sont sujets à d'importantes variations individuelles, et l'âge fœtal calculé en fonction de la taille et du poids ne correspond pas toujours à l'exacte réalité. Les facteurs influençant la taille et le poids sont principalement des facteurs génétiques, mais il est actuellement établi que l'environnement joue aussi un rôle important.

Le poids moyen d'un nouveau-né est de 2 500 à 4 000 g avec une taille de 51 cm. Les enfants dits de *faible poids à la naissance* pèsent moins de 2 500 g, quel que soit l'âge gestationnel. Beaucoup de nouveau-nés pèsent moins de 2 500 g car ils sont *prématurés* (nés avant la 37e semaine de gestation (35 semaines de développement). Au contraire, les termes *retard de croissance intra-utérin* et *petit poids pour l'âge gestationnel* prennent en compte l'âge gestationnel.

Les *retards de croissance intra-utérins* (hypotrophie fœtale) font référence aux enfants qui n'ont pas eu une croissance intra-utérine normale. Ces enfants sont pathologiquement de petit poids et présentent des risques de complications. Les enfants de *petit poids pour l'âge gestationnel* sont définis par un poids inférieur à 10 % par rapport à la normale pour leur âge gestationnel. Soit il peut s'agir d'enfants de faible poids pour des raisons pathologiques (ils peuvent avoir un retard de croissance intra-utérin), soit ils peuvent être constitutionnellement petits (en bonne santé mais plus petits que la normale). L'enjeu est de pouvoir faire la différence entre ces deux situations, de façon à ce que des enfants de petit poids, mais en bonne santé par ailleurs, ne soient pas concernés par des protocoles à risque utilisés pour traiter des enfants avec un retard de croissance intra-utérin.

La fréquence des retards de croissance *intra-utérin* est de 1 cas sur 10. Il existe un risque accru de troubles neurologiques, de malformations congénitales, d'inhalation méconiale, d'hypoglycémie, d'hypocalcémie et de détresse respiratoire. On observe aussi des effets à long terme : autrement dit, des troubles survenant *in utero* peuvent avoir des conséquences sur la santé bien après la naissance et la fin du développement. Par exemple des enfants ayant un retard de croissance intra-utérin peuvent avoir des risques plus importants de troubles métaboliques à l'âge adulte : obésité, hypertension, hypercholestérolémie, maladies cardiovasculaires et diabète de type 2 (*Hypothèse de Barker*).

Aux États-Unis, on a constaté que les mères d'origine afro-américaine présentaient un risque plus important de retard de croissance intra-utérin que les mères d'origine hispanique ou caucasienne. Les causes de ces retards de croissance *in utero* peuvent être très diverses : facteurs socioéconomiques et nutritionnels, anomalies chromosomiques, facteurs tératogènes, infections congénitales (rubéole, infections à cytomégalovirus, toxoplasmose et syphilis), facteurs maternels pathologiques (hypertension artérielle, affections cardiaques et rénales) ; tabagisme, alcoolisme, prise de drogue, insuffisance placentaire, grossesses gémellaires et multiples. Au-dessous de 500 g à la naissance, la survie est très rare ; de 500 à 1 000 g, elle devient possible en soins intensifs spécialisés.

Le principal facteur de croissance, intervenant avant et après la naissance, est l'*IGF-1* (*insuline-like growth factor 1*). Il a un *effet mitogénique et anabolisant*. L'expression d'*IGF-1* dans les tissus fœtaux et sa concentration sérique sont en relation avec la croissance fœtale. Des mutations du gène *IGF-1* entraînent un retard de croissance intra-utérin avec persistance d'un retard de croissance post-natal. Au contraire de la période prénatale, la croissance post-natale dépend de l'*hormone de croissance* (*growth hormone*, ou GH). Cette hormone agit par liaison avec son récepteur (*growth hormone receptor*, ou GHR), activant ainsi un signal de transduction, ce qui provoque la synthèse et la sécrétion du facteur *IGF-1*. Le *nanisme de Laron*, résultant d'une mutation du récepteur GHR, est caractérisé par une très petite taille, une hypoplasie médio-faciale et quelquefois des sclérotiques bleues. Ces enfants présentent peu ou pas de retard de croissance intra-utérin puisque la production d'IGF-1 ne dépend pas de l'hormone de croissance durant le développement fœtal.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

ÉVOLUTION DU TROPHOBLASTE

La partie fœtale du placenta provient du trophoblaste et du mésoblaste extra-embryonnaire (plaque choriale). La partie maternelle est issue de l'endomètre. Vers le début du 2e mois, le trophoblaste, qui va prendre le nom de chorion, est caractérisé par un grand nombre de villosités secondaires et tertiaires qui lui donnent un aspect radiaire caractéristique (Fig. 8.7). Les villosités crampons s'étendent du mésenchyme de la plaque choriale jusqu'à la coque cytotrophoblastique. Leur revêtement superficiel est formé de syncytiotrophoblaste qui repose sur une couche de cellules cytotrophoblastiques, lesquelles recouvrent à leur tour un axe mésenchymateux vasculaire (Fig. 8.8A, C). Le réseau capillaire de l'axe des troncs villeux vient bientôt au contact des capillaires de la face interne du chorion et du pédicule embryonnaire, donnant ainsi naissance au système vasculaire extra-embryonnaire.

Le sang maternel arrive au placenta par les artères spiralées de l'utérus. L'érosion de la paroi des vaisseaux maternels provoquée par une *invasion endovasculaire* de cellules cytotrophoblastiques permet au sang de se répandre dans les chambres intervilleuses (Fig. 8.7 et 8.8). Ces cellules, venues des extrémités des villosités crampons (Fig. 8.7 et 8.8), envahissent les extrémités des artères spiralées où elles remplacent les cellules endothéliales maternelles dans la paroi des vaisseaux sanguins, créant ainsi des vaisseaux hybrides contenant des cellules à la fois maternelles et fœtales. Pour permettre ce processus, les cellules cytotrophoblastiques subissent une transition épithélio-endothéliale. Ce processus provoque également la transformation des vaisseaux de petit calibre offrant une forte résistance, en vaisseaux de diamètre plus large, de basse résis-

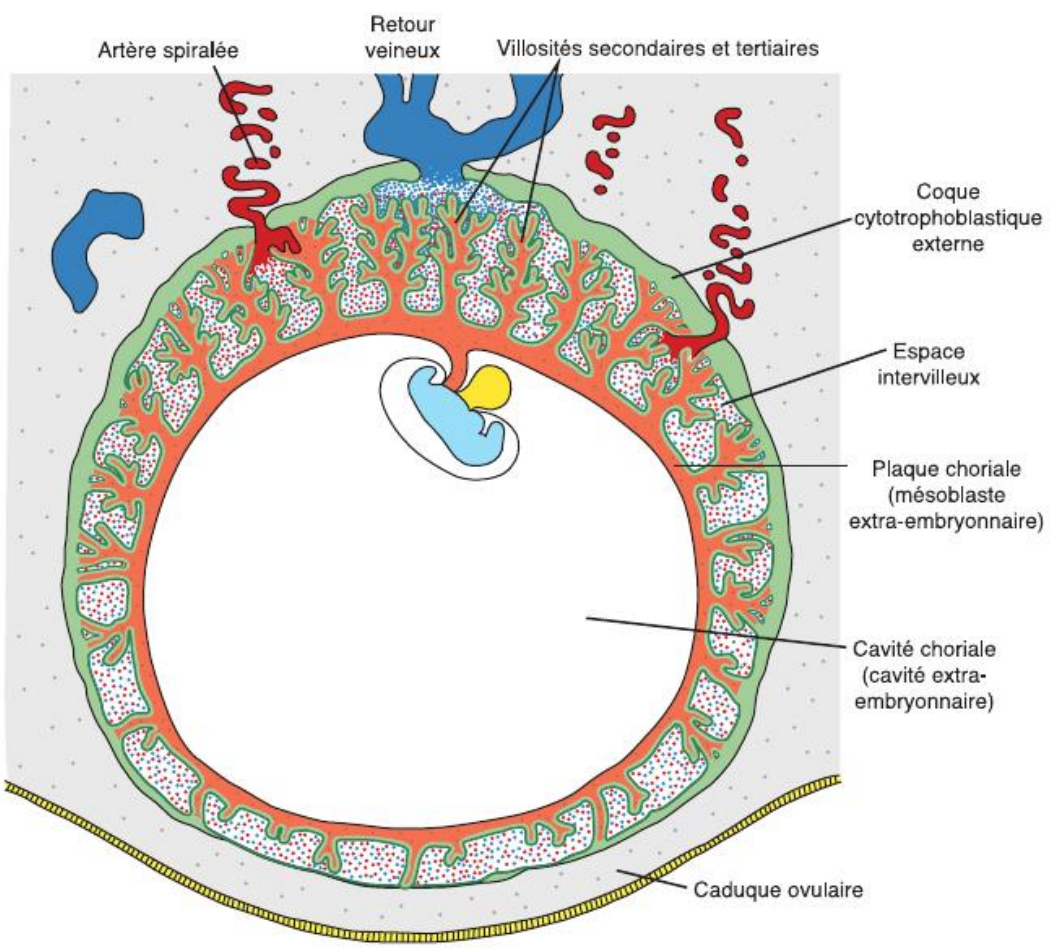


Figure 8.7 / Embryon humain au début du 2e mois du développement. Au pôle embryonnaire, les villosités sont nombreuses et bien formées ; au pôle anti-embryonnaire, elles sont peu nombreuses et peu développées.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

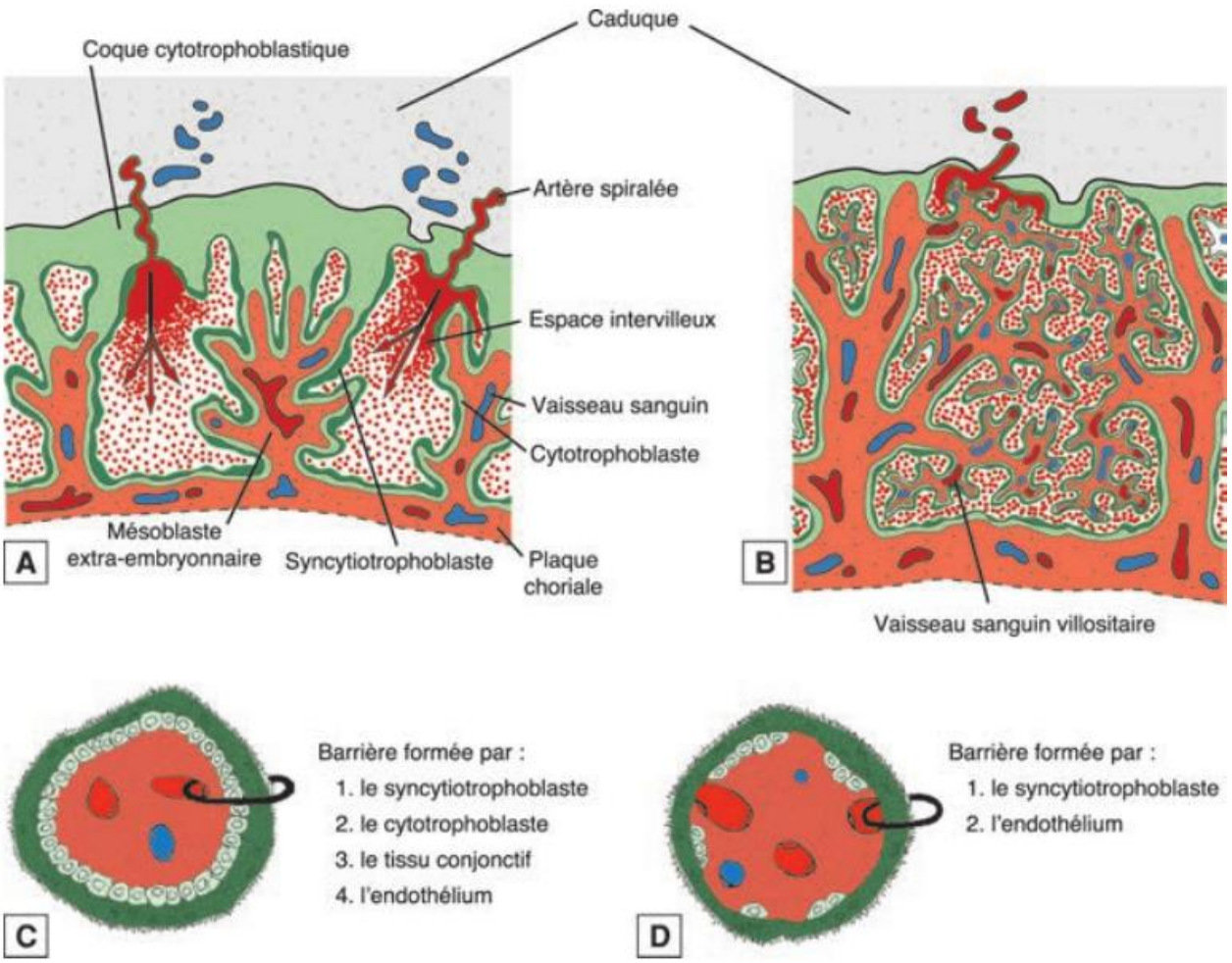


Figure 8.8 / Structure des villosités à différents stades du développement. **A.** Pendant la 4e semaine, remarquer comment le mésoblaste extra-embryonnaire pénètre dans les villosités crampon en direction de la face utérine. **B.** Pendant le 4e mois, dans de nombreuses villosités de petite taille, la paroi des capillaires est en contact direct avec le syncytiotrophoblaste. **C et D.** Agrandissement des villosités montrées en **A** et **B**.

tance. Ceci entraîne une augmentation du volume de sang maternel présent dans les chambres intervilleuses (Fig. 8.7 et 8.8).

Au cours des mois suivants, de nombreuses petites expansions, les *villosités libres*, formées par bourgeonnement des troncs villeux existants, apparaissent dans les *espaces lacunaires* ou *chambres intervilleuses*. Ces villosités sont d'abord des *villosités primaires puis secondaires* (Fig. 8.8C), mais vers le début du 4e mois, les cellules cytotrophoblastiques ont disparu, de même qu'une partie des cellules conjonctives axiales. Les circulations maternelle et fœtale ne sont plus séparées dès lors que par le syncytiotrophoblaste et la paroi endothéliale des vaisseaux sanguins (Fig. 8.8B, D).

Fréquemment, le syncytium s'amincit considérablement, laissant desquamer dans les lacs sanguins de larges fragments contenant de nombreux noyaux. Ces fragments, que l'on appelle *nœuds syncytiaux*, peuvent pénétrer dans la circulation maternelle mais dégénèrent habituellement sans donner de symptômes. La disparition des cellules du cytotrophoblaste se poursuit, des villosités distales aux villosités proximales, mais il en persiste toujours un certain nombre dans les troncs villeux primaires. Les vaisseaux sanguins de ces derniers demeurent entourés de tissu conjonctif et ne participent pas aux échanges entre les deux circulations.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Applications cliniques

La *prééclampsie* est un état pathologique caractérisé par une hypertension artérielle maternelle et une protéinurie due à une réduction de la perfusion des tissus. Elle serait due à des dysfonctionnements placentaires vasculaires et survient dans 5 % des grossesses. La prééclampsie peut se transformer en éclampsie qui se caractérise en particulier par des crises convulsives. La prééclampsie peut survenir brusquement, à n'importe quel moment à partir de la 20e semaine de gestation, et cela jusqu'au terme. Elle peut provoquer un retard de croissance intra-utérin, la mort fœtale ou même la mort de la mère. En fait la prééclampsie est une cause importante de mortalité maternelle, et est maîtrisée en provoquant la naissance de l'enfant. Cependant, si cette naissance est trop précoce, elle crée un facteur de risque pour le nouveau-né. Malgré de nombreux travaux, la cause de la prééclampsie reste inconnue. Cet état semble dû à un dysfonctionnement du trophoblaste lié à une différenciation incomplète ou absente des cellules du cytotrophoblaste, la plupart d'entre elles, ne subissant pas de transformation épithélio-endothéliale. En conséquence, l'invasion des vaisseaux sanguins maternels par ces cellules est très incomplète. On ne sait pas expliquer pourquoi ces anomalies cellulaires provoquent hypertension et autres problèmes. Les facteurs de risque de la prééclampsie sont divers : ils incluent une première grossesse (nullipare), une prééclampsie dans une grossesse précédente, l'obésité, une histoire familiale de prééclampsie, les grossesses multiples, et des pathologies maternelles, tels le diabète ou l'hypertension. La prééclampsie survient aussi fréquemment chez les femmes porteuses d'une môle hydatiforme (voir chapitre 4, p. 67) et dans ce cas survient alors plus précocement durant la grossesse.

CHORION VILLEUX ET CADUQUE BASILAIRE

Au cours des premières semaines du développement, les villosités trophoblastiques recouvrent entièrement la surface du chorion (Fig. 8.7). Par la suite, les villosités continuent à proliférer dans la région du pôle embryonnaire, donnant naissance au *chorion villeux* (chorion *frondosum*) ; au pôle anti-embryonnaire, les villosités dégénèrent, si bien qu'au 3e mois cette partie du chorion est dépourvue de villosités : c'est le *chorion lisse* (Fig. 8.9 et 8.10A).

Cette différence entre les pôles embryonnaire et anti-embryonnaire du chorion se retrouve également dans la structure de la *caduque*, couche fonctionnelle de l'endomètre qui sera éliminée lors de l'accouchement. En regard du chorion villeux, se trouve la *caduque basilaire*, constituée d'une couche compacte de grandes cellules, les *cellules déciduales*, riches en lipides et en glycogène, en connexion étroite avec le chorion ; cette couche compacte est souvent appelée *plaque déciduale*. En regard du pôle anti-embryonnaire, se trouve la *caduque ovulaire* (Fig. 8.10A), qui se distend avec l'augmentation de volume de la cavité choriale, puis dégénère. Par la suite, le chorion lisse

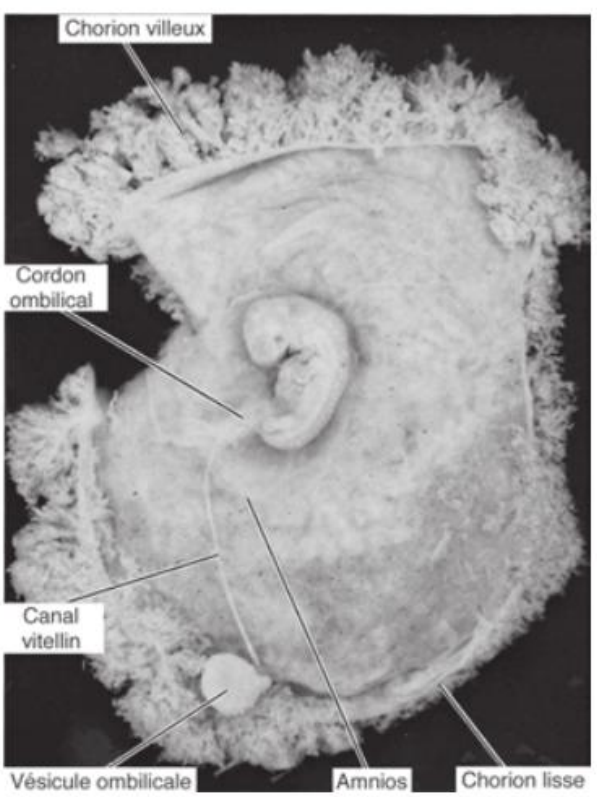


Figure 8.9 / Photographie d'un embryon de 6 semaines. Cavité amniotique et cavité choriale ont été ouvertes pour montrer l'embryon. Remarquer l'aspect bourgeonnant du trophoblaste au pôle embryonnaire, préfigurant le chorion villeux, contrastant avec les petites villosités du pôle anti-embryonnaire. Remarquer également le pédicule embryonnaire et la vésicule ombilicale avec son long canal vitellin.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

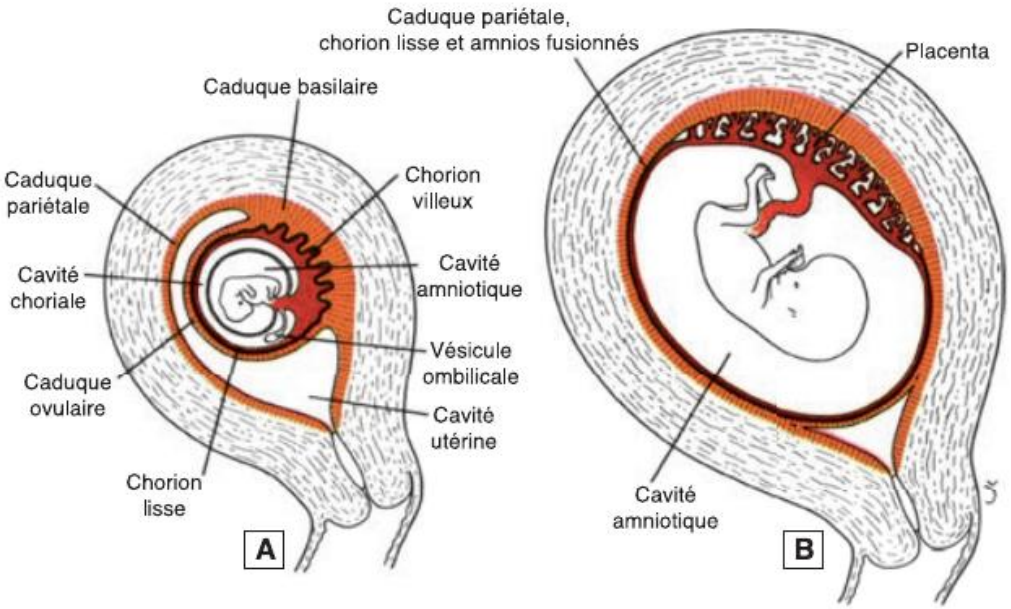


Figure 8.10 / Schéma montrant les rapports des membranes fœtales avec la paroi utérine. **A.** Fin du 2e mois. Remarquer la vésicule ombilicale dans le cœlome externe entre amnios et chorion. Au pôle anti-embryonnaire, les villosités ont disparu (chorion lisse). **B.** Fin du 3e mois. L'amnios et le chorion ont fusionné et la cavité utérine est fermée par l'accolement du chorion lisse et de la caduque pariétale.

va se trouver en contact avec la *caduque pariétale*, qui tapisse le versant opposé de l'utérus, et fusionne avec elle (Fig. 8.10 à 8.12). La lumière utérine devient alors inexistante. Ainsi, la seule portion fonctionnelle d'échanges du chorion est le chorion villeux qui, avec la caduque basilaire, constituera le *placenta*. Amnios et chorion fusionnent pour former les *membranes fœtales*, faisant disparaître la cavité choriale (Fig. 8.10A, B). Ce sont ces membranes qui se rompent au cours du travail (rupture de la poche des eaux).

STRUCTURE DU PLACENTA

À la fin du 4e mois, le placenta est constitué de deux éléments : une *portion fœtale*, formée par le chorion villeux, et une *portion maternelle*, formée par la caduque basilaire (Fig. 8.10B). La face fœtale du placenta est limitée par la *plaque choriale* (Fig. 8.13) ; sa face maternelle est limitée par la *caduque basilaire*, dont la couche compacte ou *plaque déciduale* est intimement incorporée au placenta. Dans la *zone de jonction* des deux portions placentaires, les cellules trophoblastiques et déciduales sont étroitement associées. Cette zone de jonction, caractérisée par l'existence de cellules déciduales et syncytiales géantes, est riche en dépôts extracellulaires de mucopolysaccharides. À

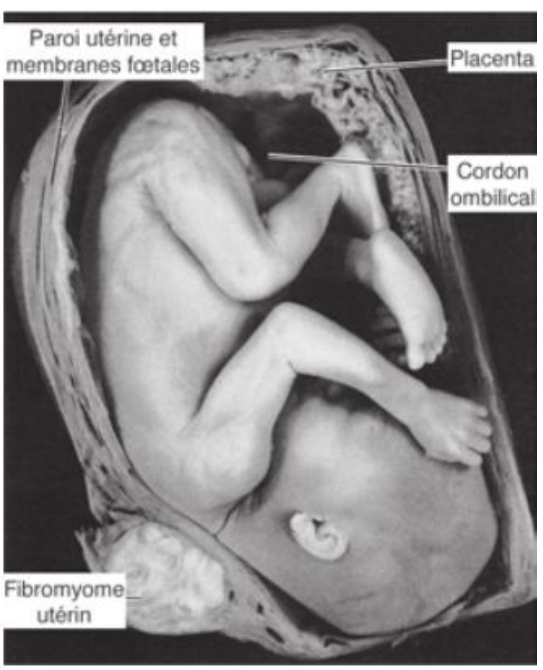


Figure 8.11 / Fœtus de 19 semaines dans sa position naturelle dans la cavité utérine. Remarquer le cordon ombilical et le placenta. La lumière utérine n'est plus visible. Noter l'existence d'un volumineux fibromyome utérin dans la paroi utérine.

cette étape, la plupart des cellules du cytotrophoblaste ont disparu. Entre la plaque choriale et la plaque déciduale se trouvent les chambres intervilleuses. Elles sont remplies de sang maternel.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 8.12 / Fœtus de 23 semaines dans l'utérus. On a retiré une partie de la paroi utérine et de l'amnios pour montrer le fœtus. On voit au fond les vaisseaux placentaires qui convergent vers le cordon ombilical. Remarquer le cordon ombilical serré autour de l'abdomen du fœtus, qui est peut-être responsable de sa position anormale dans l'utérus (siège).

Elles dérivent des lacunes trophoblastiques et sont tapissées de syncytiotrophoblaste, d'origine fœtale. Les troncs villeux émettent leurs ramifications à l'intérieur de ces lacs sanguins intervilleux (Fig. 8.8 et 8.13).

Au cours des 4e et 5e mois, la caduque basilaire émet un certain nombre de cloisons, les *septa intercotylédonaires*, qui font saillie dans les lacs sanguins mais n'atteignent pas la plaque choriale (Fig. 8.13). Ces septa ont un axe constitué de tissu maternel mais ils sont recouverts en surface par une couche de syncytiotrophoblaste, de telle sorte qu'à tout moment la circulation maternelle dans les lacs sanguins et les tissus fœtaux des villosités sont séparés par une couche de syncytium. Par suite de l'apparition de ces septa, le placenta est divisé en un certain nombre de compartiments, les *cotylédons* (Fig. 8.14). Les septa n'atteignent pas la plaque choriale, laissant en communication les chambres intervilleuses des différents cotylédons.

Comme le fœtus et l'utérus, le placenta augmente progressivement de taille au cours de la grossesse ; son accroissement en surface est sensiblement parallèle à celui de l'utérus. Pendant la durée de la grossesse, le placenta couvre approximativement 15 à 30 % de la surface interne de l'utérus. Sa croissance en épaisseur résulte du développement de l'arborisation des villosités placentaires existantes. La portion maternelle n'intervient pas.

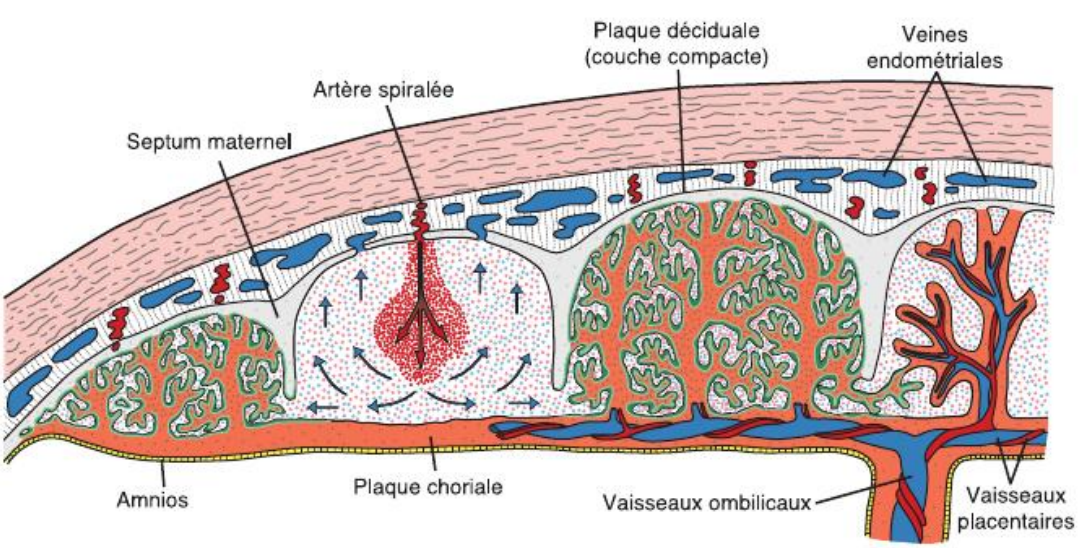


Figure 8.13 / Le placenta dans la seconde moitié de la grossesse. Les cotylédons sont séparés partiellement les uns des autres par les septa intercotylédonaires (d'origine maternelle). Remarquer que la plus grande partie du sang des lacs sanguins est reprise par la circulation maternelle par l'intermédiaire des veines endométriales de la plaque déciduale. Une quantité moindre passe dans les cotylédons voisins. Les lacs sanguins sont tapissés de syncytiotrophoblaste.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

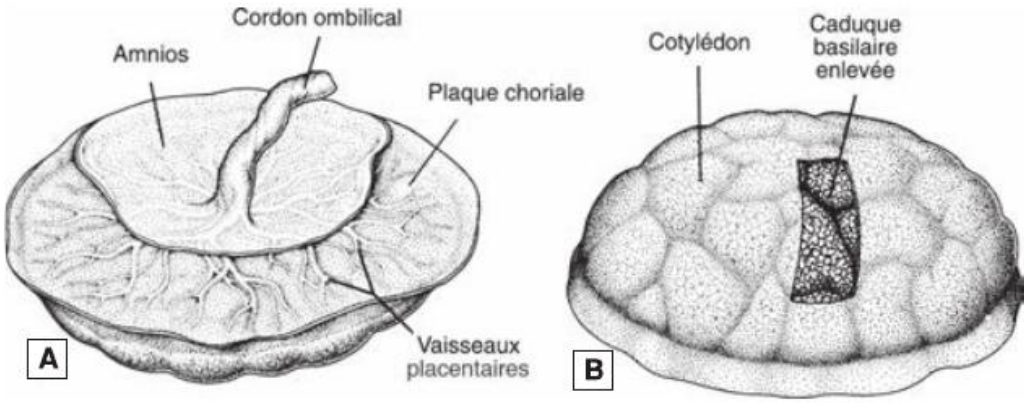


Figure 8.14 / Placenta à terme. **A.** Vu par sa face fœtale. Remarquer que cette face est recouverte d'amnios. **B.** Vu par sa face maternelle. Remarquer les cotylédons. À un endroit, la caduque a été retirée. La face maternelle du placenta est toujours soigneusement inspectée à la naissance. On y voit fréquemment un ou plusieurs cotylédons d'aspect blanchâtre. Cet aspect est dû à des dépôts fibrineux et à l'infarcissement de certaines chambres intervilleuses.

● Placenta à terme

À terme, le placenta a la forme d'un disque de 15 à 25 cm de diamètre et de 3 cm d'épaisseur environ. Il pèse 500 à 600 g. À la naissance, il est décollé de la paroi utérine et est expulsé de la cavité utérine 30 minutes environ après la naissance du nouveau-né : il s'agit de la délivrance. Après la naissance, on peut reconnaître sur sa *face maternelle* 15 à 20 légers renflements, les *cotylédons*, aisément reconnaissables, recouverts d'une mince couche de caduque basilaire (Fig. 8.14B). Les sillons séparant les cotylédons correspondent aux septa intercotylédonaires.

La *face fœtale* du placenta est lisse. Elle est entièrement tapissée par la plaque choriale. Sur cette plaque choriale, on voit cheminer, convergeant vers le cordon ombilical, de gros vaisseaux artériels et veineux, branches terminales des *vaisseaux ombilicaux* (Fig. 8.14A). Cette plaque choriale est tapissée par l'amnios. L'implantation du cordon ombilical est habituellement excentrée et même parfois marginale. Exceptionnellement, le cordon ombilical s'insère sur les membranes, à l'extérieur du placenta (*insertion vélamenteuse*).

● Circulation placentaire

Les cotylédons reçoivent leur vascularisation de 80 à 100 artères spiralées, qui traversent la plaque basale et pénètrent dans les espaces intervilleux à intervalles plus ou moins réguliers (Fig. 8.13). Ces artères spiralées sont de petit calibre au niveau de leur orifice de pénétration et la pression sanguine y est élevée. Sous l'effet de cette forte pression, le sang est chassé dans les lacs sanguins, où toutes les branches du tronc villeux primaire se trouvent ainsi baignées de sang oxygéné. Lorsque la pression diminue, le flux sanguin retourne de la plaque choriale à la plaque déciduale, où il pénètre dans les veines de l'endomètre (Fig. 8.13). Ainsi le sang des espaces intervilleux est repris par la circulation maternelle à travers ces veines endométriales.

Dans leur ensemble, une fois le placenta constitué, les lacs sanguins contiennent environ 150 mL de sang, qui se renouvellent 3 à 4 fois par minute. Ce sang vient au contact des villosités choriales dont la superficie totale atteint de 4 à 14 m^2. Il faut toutefois rappeler que les échanges placentaires n'ont pas lieu au niveau de toutes les villosités, mais seulement au niveau de celles dont les vaisseaux fœtaux sont en contact étroit avec le syncytiotrophoblaste qui les recouvre. Dans ces villosités, le syncytium présente souvent une bordure en brosse, constituant une multitude de microvillosités, permettant ainsi une augmentation considérable de la surface d'échange et en conséquence du niveau de ces échanges entre les circulations maternelle et fœtale (Fig. 8.8D). La *barrière placentaire*, séparant les deux circulations, est constituée initialement de quatre couches, à savoir : la paroi endothéliale des vaisseaux fœtaux, le tissu conjonctif axial des villosités, le cytotrophoblaste et le syncytiotrophoblaste (Fig. 8.8C). À partir du 4^e mois, la barrière placentaire s'amincit, car la paroi endothéliale des vaisseaux vient au contact de la membrane plasmique des cellules du syncytiotrophoblaste ; cela permet une aug-

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

mentation importante des échanges (Fig. 8.8D). La *barrière placentaire*, bien que dénommée ainsi, ne constitue pas une barrière véritable car elle est perméable à de nombreuses substances. Puisque le sang maternel des chambres intervilleuses est séparé du sang fœtal par un dérivé du chorion, on dit que le placenta humain est de type *hémochorial*. Normalement, il n'y a pas de mélange de sang maternel et fœtal ; en réalité, un faible nombre de cellules sanguines fœtales passe occasionnellement dans la circulation maternelle par de petits espaces de la barrière placentaire.

Applications cliniques

Érythroblastose fœtale (maladie hémolytique du nouveau-né) et anasarque fœtoplacentaire

Puisque des cellules sanguines fœtales passent la barrière placentaire, il y a un risque potentiel d'une réponse immunitaire maternelle, sous forme d'anticorps. Plus de 400 antigènes érythrocytaires ont été identifiés. La plupart ne posent pas de problème particulier durant la grossesse, mais quelques-uns sont capables de déclencher un phénomène d'*iso-immunisation* en entraînant la formation d'anticorps maternels qui, s'ils sont produits en abondance, vont attaquer et hémolyser les globules rouges du fœtus, provoquant la *maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né*. Auparavant, on parlait d'*érythroblastose fœtale* car dans certains cas, une hémolyse sévère peut provoquer une production accrue de cellules sanguines fœtales immatures (les *érythroblastes*). Néanmoins, cette anémie sévère est relativement rare, et il est plus judicieux de parler de maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né. Rarement, cette anémie est si grave qu'elle s'accompagne d'œdèmes et d'épanchements dans les cavités séreuses, entraînant la mort du fœtus. C'est l'*anasarque fœtoplacentaire* (Fig. 8.15). La plupart des accidents graves d'iso-immunisation sont liés à une incompatibilité Rh. Parmi les antigènes *CDE du facteur Rhésus*, l'antigène Rh (ou D) est le plus dangereux car l'immunisation peut résulter d'une seule exposition chez la mère lors d'une grossesse antérieure et se manifester avec une sévérité accrue lors de chaque nouvelle grossesse. Le conflit antigène-anticorps survient lorsque le fœtus est RhD^+ et la mère RhD^-. Il se produit lors du passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle par de petites hémorragies à la surface des villosités ou à la naissance. Cette situation peut être évitée par l'identification de ce risque à la première visite prénatale par un typage Rh et par la recherche d'anticorps anti-D chez la mère pour déterminer si elle a été sensibilisée par le passé. Chez les femmes Rh^-, sans anticorps anti-D, on recommande l'administration d'immunoglobuline anti-D à 28 semaines de grossesse. On fait de même après des situations où il y a risque de mélange de sang maternel et fœtal (amniocentèse ; interruption de grossesse), et après la naissance si l'enfant est Rh^+. Aux États-Unis, depuis l'introduction des immunoglobulines Rh en 1968, la maladie hémolytique du nouveau-né a quasiment été éliminée.

Les incompatibilités sanguines dans les *groupes ABO* sont capables de déclencher une iso-immunisation, mais ses effets sont moins sévères. Environ 20 % des enfants ont une incompatibilité maternelle ABO, mais les manifestations cliniques ne surviennent que dans 5 % de ces cas. Celles-ci peuvent être traitées avec efficacité après la naissance.

Figure 8.15 / Anasarque fœtale. Œdème dans les tissus fœtaux.

www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com

● Physiologie du placenta

Les principales fonctions du placenta sont :

- les *échanges gazeux et métaboliques* entre la circulation maternelle et la circulation fœtale ;
- la *production d'hormones*.

Échanges gazeux

Les échanges des gaz, O_2, CO_2, CO, se font par simple diffusion. À terme, le fœtus puise 20 à 30 mL d'oxygène par minute dans la circulation maternelle et l'on comprend qu'une interruption de l'apport d'oxygène, même de courte durée, puisse être fatale pour le fœtus. C'est le flux sanguin placentaire qui détermine l'oxygénation du fœtus car la quantité d'oxygène qui atteint le fœtus dépend directement de ce flux et non de la diffusion elle-même.

Échanges nutritifs et électrolytiques

Les échanges d'électrolytes et de nutriments tels les acides aminés, les acides gras libres, les glucides et les vitamines s'effectuent rapidement et augmentent au cours de la grossesse.

Transmission des anticorps maternels

Les capacités immunologiques du fœtus se développent à partir de la fin du 3e mois, stade auquel il est capable de fabriquer tous les constituants du *complément*. Ses immunoglobulines sont presque exclusivement des *immunoglobulines G* (IgG) d'origine maternelle. Elles sont transmises par la mère à partir de la 14e semaine. Ainsi, le fœtus acquiert une immunité passive contre diverses maladies infectieuses. Le nouveau-né commence à produire ses propres IgG, dont les taux adultes ne sont cependant pas atteints avant l'âge de 3 ans.

Production d'hormones

Vers la fin du 4e mois, le placenta sécrète de la *progestérone* en quantité suffisante pour maintenir la grossesse en l'absence d'activité du corps jaune, que celui-ci soit retiré ou qu'il cesse de fonctionner. Il est à peu près certain que les hormones placentaires sont synthétisées par le syncytiotrophoblaste. En plus de la progestérone, le placenta sécrète des quantités croissantes d'*œstrogènes* (principalement de l'*œstriol*), jusqu'à la période précédant immédiatement la fin de la grossesse, date à laquelle un taux maximal est atteint. Cet apport d'œstrogènes placentaires favorise l'augmentation de la taille de l'utérus et le développement de la glande mammaire.

Applications cliniques

◗ Barrière placentaire

La plupart des hormones stéroïdes maternelles sont capables de traverser la barrière placentaire. D'autres, comme la thyroxine, ne peuvent la traverser qu'avec une faible efficacité. Mais les progestatifs de synthèse peuvent traverser très facilement la barrière placentaire et ainsi être responsables de masculinisation de l'appareil génital chez les fœtus de sexe féminin. Plus dangereux encore est le *diéthylstilbœstrol* (Distilbene®), un œstrogène de synthèse qui traverse facilement la barrière placentaire. Des cancers du vagin et des anomalies du col de l'utérus ou des testicules surviennent avec une fréquence anormale chez des personnes adultes ayant été exposées au diéthylstilbœstrol avant leur naissance (voir chapitre 9).

Si le placenta peut être considéré d'une façon générale comme une barrière protectrice contre les facteurs nocifs, il faut savoir que de nombreux virus comme le virus de la rubéole, le cytomégalovirus, le virus Coxsackie, les virus de la variole, de la varicelle, des oreillons et de la poliomyélite, sont capables de traverser sans difficulté la barrière placentaire. Une fois entrés à l'intérieur du fœtus, ces virus sont capables de causer des infections qui peuvent entraîner entre autres des phénomènes de mort cellulaire et des malformations congénitales (voir chapitre 9).

La plupart des médicaments et leurs métabolites sont également capables de traverser sans difficulté la barrière placentaire et d'entraîner pour certains de sérieux dommages pour l'embryon (voir chapitre 9). De plus, une dépendance fœtale aux stupéfiants peut s'établir après l'usage de drogues chez la mère, telles que l'héroïne et la cocaïne.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Au cours des 2 premiers mois de la grossesse, le syncytiotrophoblaste sécrète également de la *gonadotrophine humaine chorionique* (hCG), qui maintient le corps jaune. Cette hormone est éliminée dans les urines de la mère et sa détection permet le diagnostic biologique de la grossesse à un stade précoce. Une autre hormone sécrétée par le placenta est la *somatomammotrophine* (autrefois appelée *lactogène placentaire*). Il s'agit d'une molécule analogue à l'hormone de croissance qui donne priorité au fœtus pour le glucose sanguin maternel, et a secondairement un effet diabétogène sur la mère. Elle favorise aussi, chez la mère, le développement de la glande mammaire pour la production de lait.

AMNIOS ET CORDON OMBILICAL

La ligne de réflexion entre l'amnios et l'ectoblaste, que l'on appelle *ligne de jonction amnio-ectoblastique*, constitue l'anneau *ombilical primitif*. Vers la 5e semaine, ce territoire situé en position ventrale livre passage aux éléments suivants (Fig. 8.16A, C) :

- le *pédicule embryonnaire*, qui contient l'allantoïde et les vaisseaux ombilicaux (deux artères et une veine) ;
- le *canal vitellin* (qui réunit l'intestin primitif et la vésicule ombilicale), accompagné des vaisseaux omphalomésentériques ou vitellins ;
- le *canal qui met en communication le cœlome externe et le cœlome intra-embryonnaire* (Fig. 8.16C).

La vésicule ombilicale proprement dite est située dans la cavité choriale, c'est-à-dire dans l'espace entre amnios et plaque choriale (Fig. 8.16B).

Au cours du développement ultérieur, la cavité amniotique s'agrandit rapidement aux dépens de la cavité choriale, et l'amnios englobe ainsi les pédicules embryonnaire et ombilical, les regroupant et formant le *cordon ombilical primitif* (Fig. 8.16B). Dans sa partie distale, ce cordon contient alors la vésicule ombilicale, son pédicule et les vaisseaux ombilicaux. Plus proche de l'embryon, on y trouve aussi les reliquats de l'allantoïde, ainsi que l'anse intestinale primitive (Fig. 8.16B, D). La vésicule ombilicale est reliée au cordon ombilical par un long pédicule. À la fin du 3e mois, l'amnios s'est développé de façon importante et est en contact avec le chorion ; la cavité choriale disparaît (Fig. 8.10B). La vésicule ombilicale se rétrécit et disparaît progressivement.

La cavité abdominale est temporairement trop petite pour permettre le développement rapide des anses intestinales, dont une partie est poussée à l'extérieur de l'embryon dans le cordon ombilical. Ces anses extériorisées constituent ce que l'on appelle la *hernie ombilicale physiologique* (voir chapitre 15). Vers la fin du 3e mois, ces anses intestinales réintègrent l'intérieur du corps de l'embryon. Lorsqu'à leur tour, l'allantoïde, le canal vitellin et les vaisseaux vitellins sont oblitérés, il ne reste plus dans le cordon ombilical que les vaisseaux ombilicaux entourés par la *gelée de Wharton*. Ce tissu est riche en mucopolysaccharides : il joue un rôle protecteur vis-à-vis des vaisseaux. Les parois artérielles sont riches en fibres musculaires et élastiques. Ces éléments contribuent à la constriction et à l'oblitération rapide des vaisseaux après ligature du cordon.

ÉVOLUTION DU PLACENTA EN FIN DE GESTATION

À la fin de la grossesse, plusieurs modifications surviennent au niveau du placenta, qui semblent témoigner d'une réduction des échanges entre les deux circulations.

Ces modifications sont :

- une augmentation du tissu fibreux dans l'axe des villosités ;
- une augmentation d'épaisseur de la membrane basale des capillaires fœtaux ;
- un processus d'oblitération des petits capillaires des villosités ;
- l'apparition d'un dépôt fibrineux à la surface des villosités dans leur segment distal et dans la plaque choriale. Un dépôt fibrineux abondant détermine fréquemment l'infarcissement d'une chambre intervilleuse ou parfois même d'un cotylédon entier. Le cotylédon prend alors un aspect blanchâtre.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |
| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

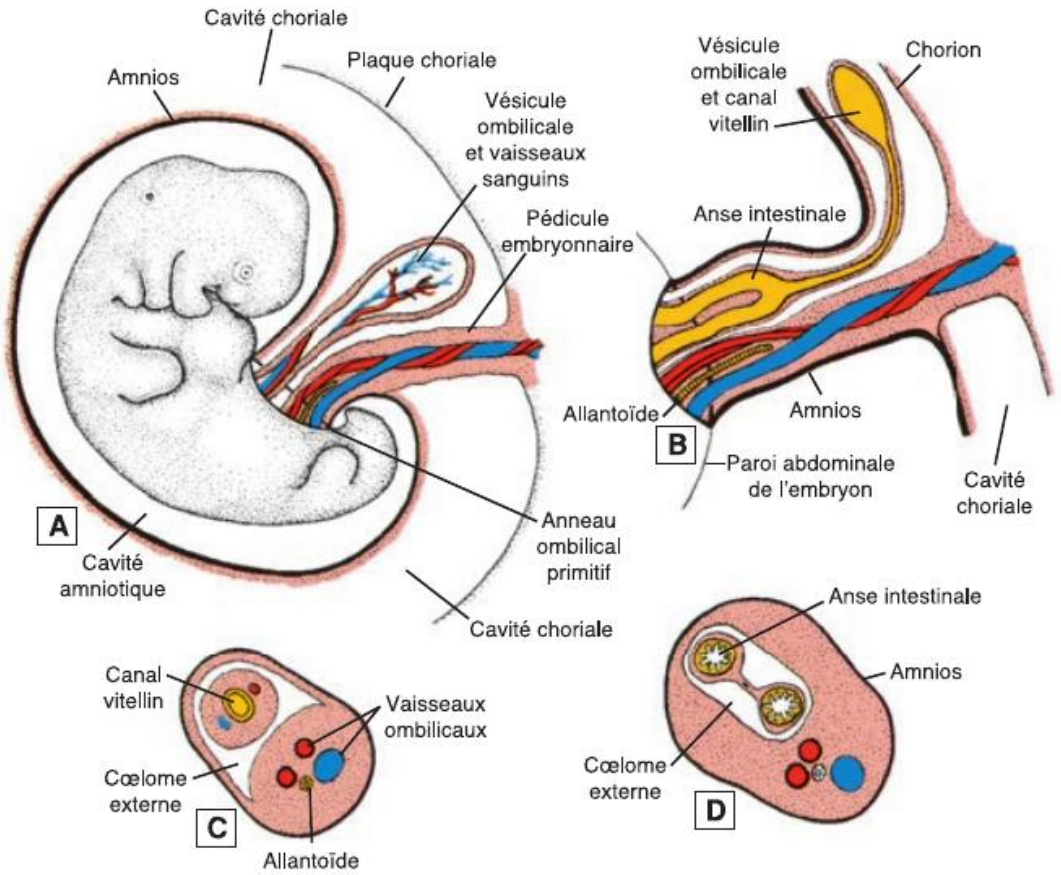


Figure 8.16 / A. Dessin schématique d'un embryon de 5 semaines montrant les éléments qui traversent l'anneau ombilical primitif. **B.** Cordon ombilical à 10 semaines **C.** Coupe transversale au niveau des structures présentes dans l'anneau ombilical primitif. **D.** Coupe transversale du cordon ombilical initial montrant la hernie physiologique des anses intestinales dans le cordon.

Applications cliniques

Anomalies du cordon ombilical

À la naissance, le cordon ombilical mesure environ 50 à 60 cm de long pour 1 à 2 cm de diamètre. Il est tortueux et forme de *faux nœuds*. La longueur du cordon reflète l'intensité des mouvements du fœtus *in utero*. Des cordons trop courts ont été observés dans des pathologies impliquant des anomalies des mouvements fœtaux ou des réductions de l'espace intra-utérin. Un long cordon peut s'enrouler autour du cou du fœtus *in utero* (circulaire du cordon). Ceci est généralement sans conséquence. Un cordon trop court peut créer des difficultés en tirant le placenta de son insertion utérine.

Le cordon ombilical contient normalement deux artères et une veine ombilicale. Un nouveau-né sur 200 ne présente cependant *qu'une artère ombilicale*. Il peut s'agir d'une agénésie ou d'une dégénérescence précoce de l'artère ombilicale manquante. Ces enfants ont une malformation cardiaque ou vasculaire associée dans 20 % des cas.

Brides amniotiques

Les *brides amniotiques* résultant de lésions de l'amnios ont été considérées comme responsables d'*anneaux de constriction*, voire d'amputation des membres ou des doigts, ainsi que de déformations craniofaciales (Fig. 8.17). L'origine exacte de ces brides est inconnue (voir chapitre 12, p. 208).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

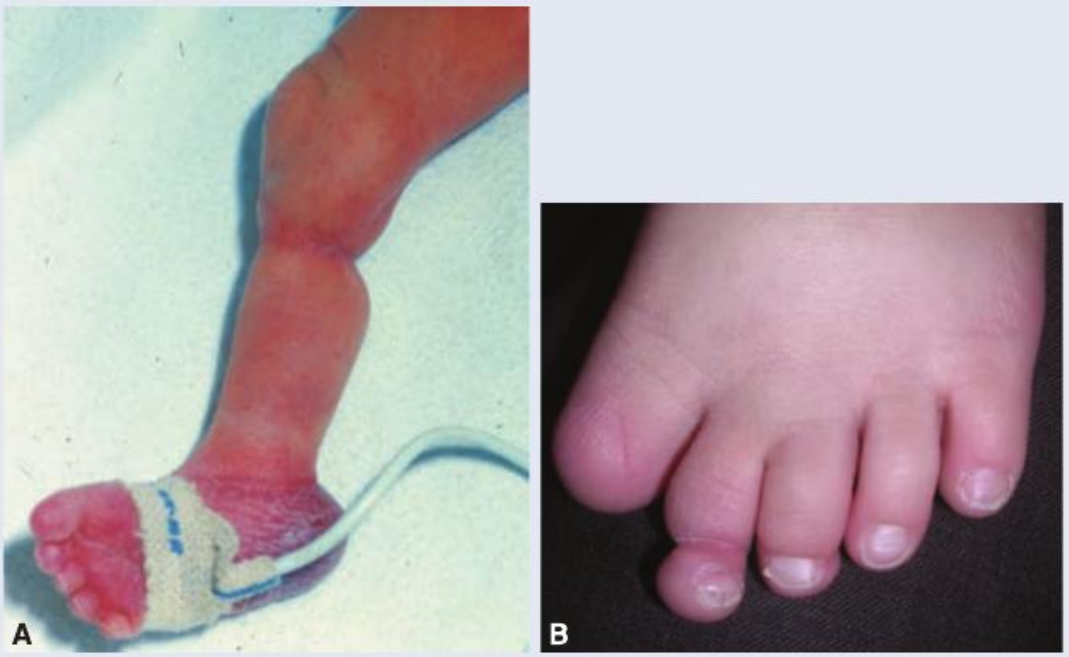


Figure 8.17 / Anomalies des membres dues à des brides amniotiques. **A.** Anneau de constriction du membre inférieur. **B.** Amputation de doigt (premier orteil) et anneau de constriction (second orteil).

Hydramnios, oligoamnios

On appelle *hydramnios* un excès de liquide amniotique (de 1 500 à 2 000 mL). Inversement, l'*oligoamnios* désigne une diminution de volume au-dessous de 400 mL. Ces deux anomalies sont fréquemment associées à des malformations congénitales et à des pathologies fœtales. Les principales variétés étiologiques d'hydramnios sont les hydramnios essentiels (35 %), le diabète maternel (25 %), les malformations congénitales en particulier du système nerveux central (anencéphalie) et du tube digestif (atrésies intestinales, atrésie de l'œsophage), qui empêchent le fœtus d'avaler son liquide amniotique. L'oligoamnios est rare et peut résulter d'une agénésie rénale. Le manque de liquide amniotique peut provoquer des contraintes mécaniques pour le fœtus et s'il y a trop peu de liquide amniotique, une hypoplasie pulmonaire.

La *rupture prématurée des membranes* fait référence à la rupture de l'amnios avant le début des contractions utérines. Elle survient dans 10 % des grossesses. La *rupture prématurée* avant terme survient avant 37 semaines de grossesse, et dans 3 % des cas est une cause fréquente d'accouchement prématuré. Les causes de rupture prématurée sont inconnues mais les facteurs de risque rapportés incluent une grossesse préalable avec un problème identique, l'intoxication tabagique, les infections ou un hydramnios sévère, ou des facteurs socio-économiques et ethniques (population noire aux États-Unis).

LIQUIDE AMNIOTIQUE

La cavité amniotique est remplie d'un liquide clair, aqueux, sécrété par les cellules amniotiques mais qui dérive principalement du sang maternel. La quantité de liquide passe d'environ 30 mL à 10 semaines de gestation, à 450 mL à 20 semaines puis de 800 à 1 000 mL à 37 semaines. Au cours des premiers mois de la grossesse, l'embryon est suspendu par son cordon ombilical dans ce liquide, qui joue un rôle de coussin protecteur. Le liquide absorbe les chocs, prévient l'adhérence de

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

l'embryon à l'amnios et permet les mouvements fœtaux. Le liquide amniotique se renouvelle toutes les 3 heures, témoignant d'importants échanges entre la cavité amniotique et la circulation maternelle. À partir du début du 5e mois, le fœtus déglutit son liquide amniotique. La quantité de liquide déglutie par jour est estimée à 400 mL, ce qui représente à peu près la moitié de la quantité totale de liquide amniotique. Au 5e mois, l'urine fœtale s'ajoute quotidiennement au liquide amniotique mais cette urine est essentiellement constituée d'eau car c'est le placenta qui assure l'élimination des déchets métaboliques. Lors de l'accouchement, amnios et chorion se comportent comme un coin hydrostatique aidant à la dilatation du col.

MEMBRANES FŒTALES CHEZ LES JUMEAUX

La fréquence des grossesses multiples a augmenté de façon importante ces dernières années et correspond à environ 3 % des naissances aux États-Unis. Le taux de grossesse gémellaire a augmenté jusqu'à 32,6 ‰ (chiffres États-Unis, 2008). Ces chiffres s'expliquent par l'évolution de l'âge des mères et le recours plus fréquent aux techniques de procréation médicalement assistée.

Chez les jumeaux, la disposition des membranes fœtales varie selon le type de jumeaux et, chez les *jumeaux monozygotes*, selon le moment de la séparation.

● Jumeaux dizygotes

La variété de jumeaux la plus fréquente (90 %) est constituée par les *jumeaux dizygotes*, ou « faux jumeaux ». Leur fréquence augmente avec l'âge maternel (elle double après 35 ans) et avec l'utilisation des techniques de procréation médicalement assistée. Ces jumeaux résultent de la ponte simultanée de deux ovocytes et de leur fécondation simultanée par deux spermatozoïdes différents. Les deux zygotes ont une constitution génétique totalement différente et les deux jumeaux n'ont pas plus de ressemblance que des frères ou des sœurs d'âges différents. Ils peuvent être de même sexe ou de sexe différent. Chaque zygote s'implante individuellement dans l'utérus et y développe son propre placenta, son propre amnios et sa propre cavité choriale (Fig. 8.18A). Parfois, toutefois, les deux placentas sont situés au contact l'un de l'autre et peuvent fusionner. De la même manière, les chorions peuvent se rapprocher et fusionner (Fig. 8.18B). Il arrive d'observer chez chacun des jumeaux des globules rouges de groupe différent (*mosaïque érythrocytaire*), indiquant que la fusion des deux placentas était si étroite que les globules rouges ont pu s'échanger entre les deux circulations.

● Jumeaux monozygotes

La deuxième variété de jumeaux, provenant d'un seul œuf, est celle des *jumeaux monozygotes* ou « vrais jumeaux ». Leur fréquence est de 3 à 4 sur 1 000 naissances. Ils résultent du clivage du zygote à des stades divers du développement. On pense que la séparation peut se produire dès le stade deux blastomères ; dans ce cas, deux zygotes se développent séparément à l'intérieur de la zone pellucide. Après disparition de cette zone, chaque blastocyste s'implante séparément et chaque embryon possède son placenta et sa cavité choriale (Fig. 8.19A). La disposition des membranes est la même que chez les jumeaux dizygotes mais le diagnostic de monozygotisme est fait sur la similitude des groupes sanguins, des empreintes digitales, du sexe et de l'aspect physique extérieur (en particulier la couleur des yeux et des cheveux).

Dans la majorité des cas, le clivage du zygote survient au début du stade blastocyste. Le bouton embryonnaire se clive en deux amas cellulaires à l'intérieur d'une même cavité de segmentation (blastocèle) (Fig. 8.19B). Les deux embryons ont un placenta commun et une cavité choriale commune, mais des cavités amniotiques séparées (Fig. 8.19B). Dans de rares cas, la séparation survient au stade didermique, juste avant l'apparition de la ligne primitive (Fig. 8.19C). Ce mode de clivage aboutit à la formation de jumeaux ayant un seul placenta, une seule cavité choriale et une seule cavité amniotique. Bien que le placenta soit unique, l'irrigation sanguine de chaque jumeau est habituellement bien équilibrée.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

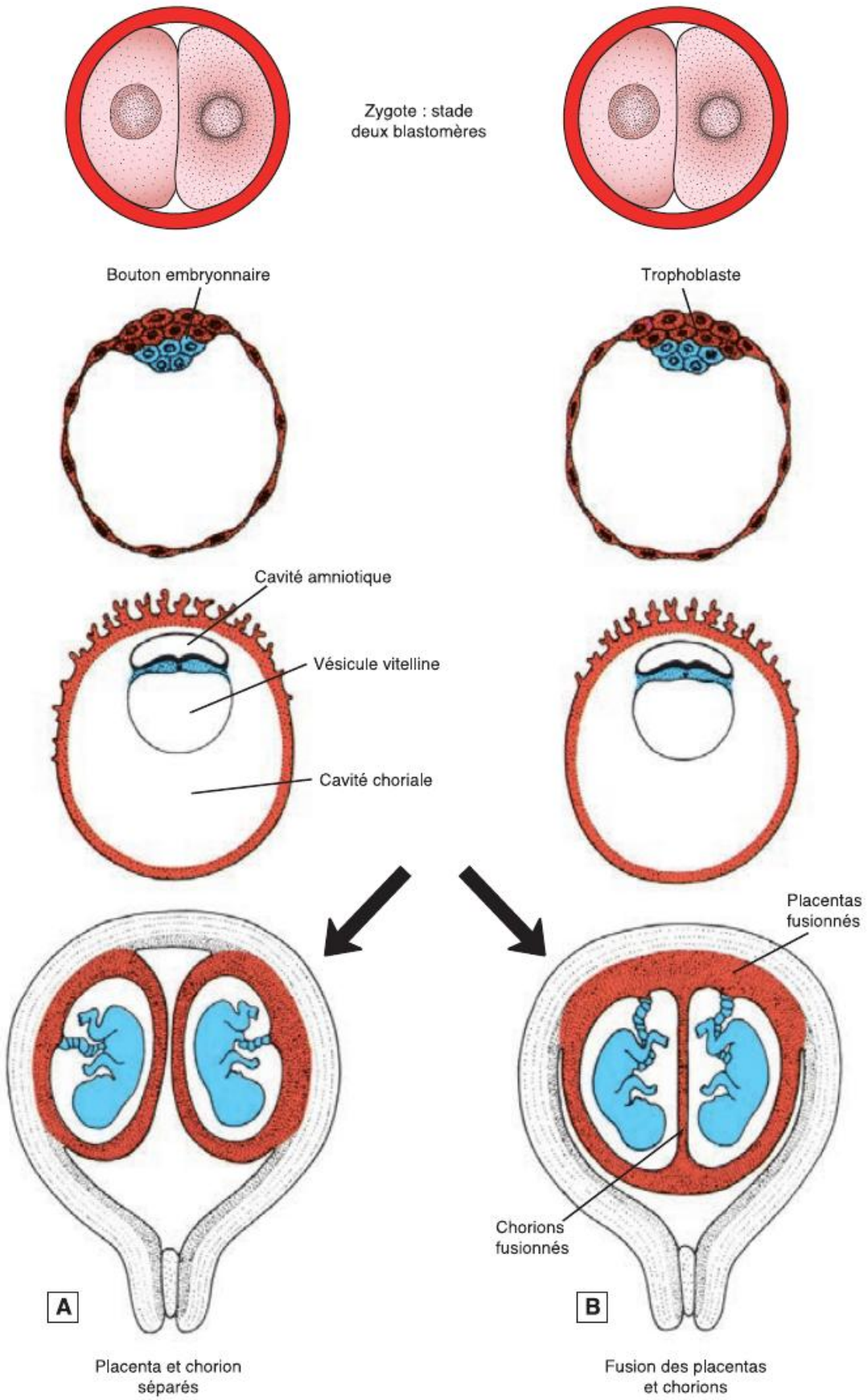


Figure 8.18 / Développement de jumeaux dizygotes. Chaque embryon a normalement son propre amnios, sa propre cavité choriale et son propre placenta (**A**), mais les placentas peuvent fusionner (**B**). Dans ce dernier cas, chaque embryon reçoit habituellement une irrigation sanguine équivalente, mais il peut se produire des shunts vasculaires par de larges anastomoses au « profit » de l'un des embryons et au détriment de l'autre.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

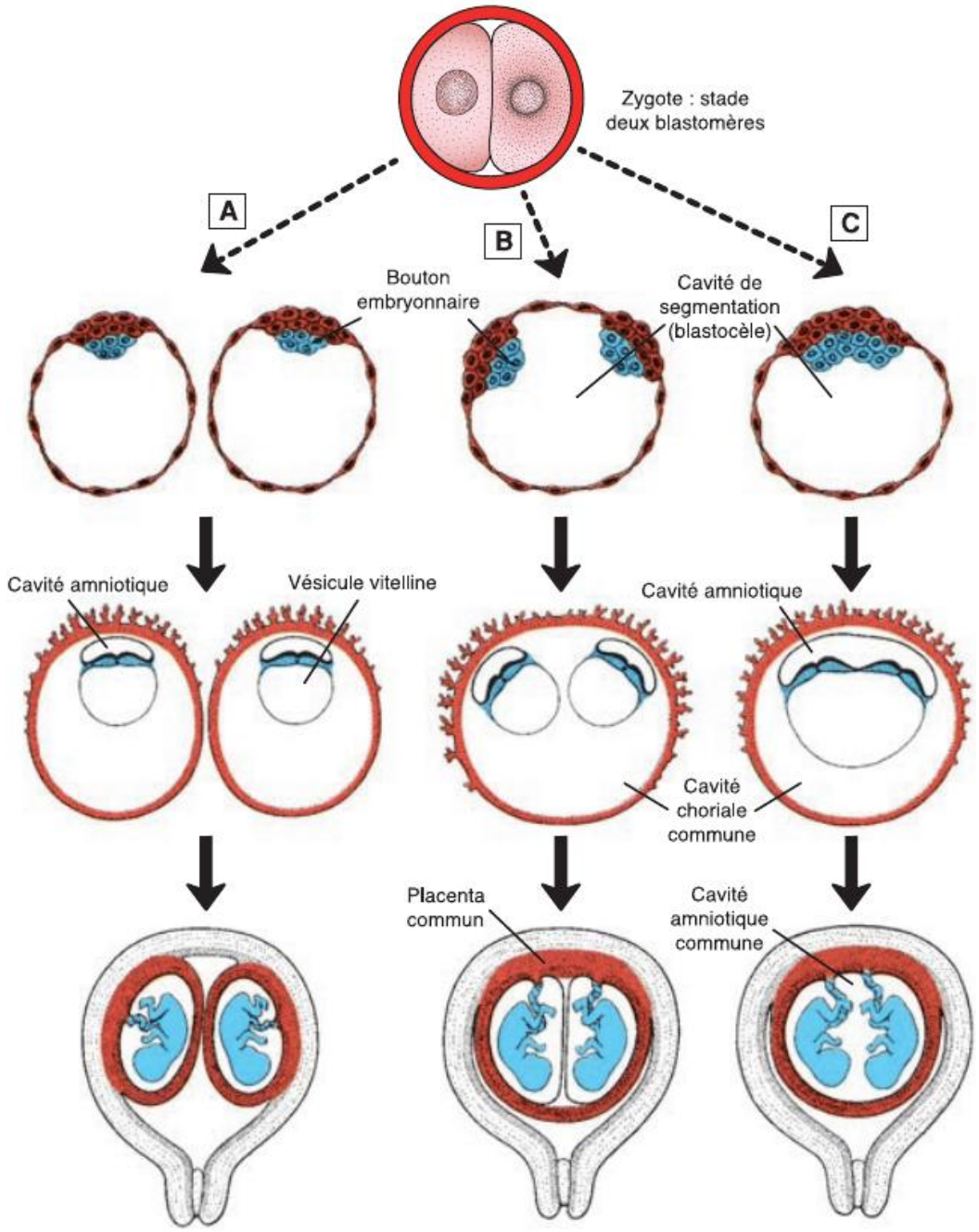


Figure 8.19 / Dispositions possibles des membranes fœtales chez les jumeaux monozygotes. **A.** Le clivage survient au stade deux blastomères et chaque embryon possède son placenta, sa cavité amniotique, sa cavité choriale. **B.** Le clivage a séparé le bouton embryonnaire en deux groupes distincts. Les deux embryons ont un placenta commun, une cavité choriale commune, mais des cavités amniotiques séparées. **C.** Le clivage du bouton embryonnaire a lieu à un stade de développement plus tardif. Les embryons ont un placenta commun, une cavité amniotique commune et une cavité choriale commune.

Les triplés ne sont pas exceptionnels : 1 cas sur 7 600 grossesses. En revanche, quadruplés, quintuplés, etc., sont beaucoup plus rares. On a observé ces dernières années une recrudescence de grossesses multiples, après administration de gonadotrophines chez des mères ayant une déficience ovulatoire.

NAISSANCE

Jusque vers la 34e-38e semaine de gestation, le myomètre n'est pas réceptif aux signaux préparant *à la naissance*. Dans les 2 à 4 dernières semaines de grossesse, néanmoins, le myomètre évolue pour une phase préparatoire à la phase de

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

travail. Près du terme, cette évolution se caractérise par un épaississement du myomètre dans la région supérieure de l'utérus associé à un amincissement et un ramollissement dans la région basse et le col.

Le travail lui-même peut être divisé en trois phases : l'*effacement* (amincissement et raccourcissement) et la dilation du col (cette phase se termine quand le col est complètement dilaté) ; l'*expulsion du fœtus* ; la *délivrance du placenta et des membranes*. La *première phase* est due aux contractions utérines qui poussent la cavité amniotique contre le canal cervical, comme un coin. Si les membranes sont rompues, la pression est exercée par la partie du fœtus qui se présente en premier, généralement la tête. La *deuxième phase* bénéficie aussi des contractions utérines, mais la force la plus importante est apportée par les contractions de la musculature abdominale qui augmentent la pression intra-abdominale. La *troisième phase* nécessite des contractions utérines associées à une augmentation de la pression intra-abdominale.

Alors que l'utérus se contracte, la partie supérieure (le corps) se rétracte créant une cavité de plus en plus étroite alors même que la partie inférieure se dilate, orientant la pression vers le bas. Les contractions commencent généralement toutes les 10 minutes. Dans la deuxième phase, elles peuvent être espacées de moins de 1 minute et durer de 30 à 90 secondes. Les phases de repos entre les vagues de contraction sont essentielles à la survie du fœtus, car elles sont nécessaires pour maintenir entre chaque contraction une arrivée du sang au fœtus depuis le placenta.

Applications cliniques

Malformations chez des jumeaux

Les grossesses gémellaires ont un taux plus élevé de mortalité et de morbidité périnatales. Elles favorisent l'accouchement prématuré : environ 60 % des jumeaux naissent avant terme. Ils sont plus fréquemment de faible poids à la naissance. Il s'agit de grossesses à risque avec un taux de mortalité trois fois supérieur à celui des grossesses simples.

La fréquence des grossesses gémellaires est supérieure à celle des naissances gémellaires. On estime à seulement 29 %, selon certains travaux, le nombre de grossesses gémellaires arrivant à terme et donnant naissance à deux enfants. Dans certains cas, un seul des jumeaux arrive à terme. L'autre meurt au cours du 1er trimestre ou au début du 2e trimestre de la grossesse. Il peut se résorber complètement ou incomplètement, laissant un fœtus dit papyracé (ou momifié) (Fig. 8.20).

Une autre cause de problème source de mortalité accrue chez les jumeaux est le *syndrome de transfusion gémellaire*, qui survient dans 15 % des cas de grossesse monozygotique monochoriale. Le trouble réside dans une disposition anormale des anastomoses vasculaires du chorion telle qu'un fœtus est favorisé par rapport à l'autre en termes d'apport sanguin. En conséquence, l'un des fœtus est de taille

Figure 8.20 / Fœtus papyracé (momifié). Un des jumeaux est plus grand et l'autre a été comprimé et momifié d'où le terme de fœtus *papyracé*.

www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

plus importante que l'autre (Fig. 8.21). L'évolution est à haut risque, avec une mort fœtale pour les deux dans 50 à 70 % des cas.

À des stades plus tardifs du développement, le clivage partiel de l'embryon peut survenir (clivage incomplet de la ligne et du nœud primitif au niveau du disque embryonnaire). Cette séparation incomplète très rare aboutit au développement de jumeaux siamois. On distingue ces malformations en fonction du siège et du degré de la non-séparation (Fig. 8.22 et 8.23). Parfois, ces deux jumeaux sont réunis par un pont cutané ou un foie commun.

Le type de gémellarité dépend de la date de survenue et de l'étendue de l'anomalie de développement du nœud de Hensen et de la ligne primitive. Une anomalie d'expression d'un gène tel que *goosecoid* (voir chapitre 5, p. 74) peut aussi être responsable de ce type de grossesse gémellaire. De nombreux jumeaux siamois peuvent survivre après la naissance.

Dans les situations où il y a deux jumeaux dizygotes de sexe différent, certains études suggèrent que la testostérone du fœtus masculin pourrait affecter le développement de fœtus de sexe féminin. Les enfants de sexe féminin dans cette situation ont tendance à avoir certains paramètres de type masculin : morphologie des mâchoires ; taille des dents, de meilleurs tests d'orientation spatiale et de meilleures performances au ballon que la moyenne des filles.

Figure 8.21 / Syndrome de transfusion gémellaire chez des jumeaux monozygotes. La disposition des anastomoses vasculaires du placenta a favorisé la circulation chez l'un des fœtus au détriment de l'autre.

Figure 8.22 / Siamois thoracopages, pygopages, craniopages. Les jumeaux siamois ne peuvent être séparés chirurgicalement que s'ils n'ont pas d'organes vitaux en commun.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 8.23 / Exemples d'enfants siamois : **A.** Dicéphales (deux têtes). **B.** Craniopages (réunis par la tête).

Applications cliniques

Prématurité

Les facteurs qui provoquent le travail restent mal connus et pourraient impliquer soit des *phénomènes d'arrêt de la grossesse*, par disparition de facteurs hormonaux qui sont nécessaires à son maintien, soit une *induction active* du travail par des facteurs de stimulation qui ciblent directement l'utérus. Une combinaison de ces deux types de mécanismes est probable. Une connaissance insuffisante de ces facteurs limite les progrès dans la prévention des *naissances prématurées*. La naissance avant terme d'*enfants prématurés* (nés avant 37 semaines d'aménorrhée) concerne 12 % des naissances aux États-Unis et est une cause importante de mortalité et morbidité infantile. Les causes d'accouchement prématuré sont diverses, incluant rupture prématurée des membranes, déclenchement prématuré du travail, ou complications liées à la grossesse nécessitant un accouchement avant terme. Les facteurs de risque sont très divers et incluent : grossesses antérieures avant terme ; conditions socio-économiques défavorables, femmes afro-américaines aux États-Unis ; grossesses multiples ; infections telles que périodontite et vaginite bactérienne ; faible indice de masse corporelle chez la mère.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

RÉSUMÉ

La période fœtale s'étend *de la 9e semaine du développement jusqu'à la naissance*. Elle est caractérisée par une croissance corporelle rapide et une maturation des grands systèmes de l'organisme. La croissance en longueur est particulièrement rapide du 3e au 5e mois (environ 5 cm par mois) tandis que la prise de poids se fait surtout au cours des 2 derniers mois de la grossesse (environ 700 g par mois) (Tab. 8.1). La plupart des nouveau-nés pèsent entre 2 700 et 4 000 g. Ceux pesant moins de 2 500 g sont considérés comme de *petits poids de naissance*. Ceux en dessous de 1 500 g sont considérés comme *de très petit poids*. Le retard de croissance intra-utérin fait référence aux enfants qui sont pathologiquement petits en raison d'un développement et d'une croissance *in utero* pathologiques. On les distingue des nouveau-nés en bonne santé par ailleurs, mais de poids inférieur (10 %) à leur référence d'âge gestationnel qui sont classés « *petits poids pour l'âge gestationnel* ».

Un fait frappant est la diminution relative de la croissance de la tête au cours de la gestation, qui représente au 3e mois la moitié environ de la longueur vertex-coccyx, et un tiers seulement de la longueur du corps (vertex-talon) à la fin du 5e mois. À la naissance, la tête ne représente plus qu'un quart de la longueur vertex-talon (Fig. 8.2).

Au cours du 5e mois, les mouvements fœtaux sont perçus distinctement par la mère, et le fœtus est couvert d'un fin duvet.

Si la naissance survient au 6e mois ou au début du 7e, la survie est rendue difficile par l'immaturité de l'appareil respiratoire et du système nerveux central.

On considère généralement que la *durée normale de la grossesse* est de *280 jours* (*ou 40 semaines*) *à compter des dernières règles* (*semaines d'aménorrhée*), ce qui correspond à *266 jours* (*ou 38 semaines*) de *durée réelle à compter de la fécondation*.

Le *placenta* est constitué de deux éléments : une partie d'origine fœtale, dérivée du *chorion villeux* ou *chorion frondosum*, et une partie maternelle, dérivée de la *caduque basilaire*. Entre la plaque choriale et la plaque déciduale se trouvent les *chambres intervilleuses*, qui sont remplies de sang maternel. Les *troncs villeux* (d'origine fœtale) se ramifient dans les lacs sanguins maternels dans lesquels ils baignent. À tout moment, la circulation fœtale est séparée de la circulation maternelle par le syncytiotrophoblaste, dérivé du chorion, et les cellules endothéliales des capillaires fœtaux. Ainsi, le placenta humain est dit de type *hémochorial*.

Les chambres intervilleuses du placenta à terme contiennent environ 150 mL de sang maternel, qui se renouvellent 3 ou 4 fois par minute. La surface des villosités est estimée de 4 à 14 m^2, permettant les échanges fœtomaternels.

Les principales fonctions du placenta sont :

- les échanges gazeux ;
- les échanges nutritifs et électrolytiques ;
- la transmission des anticorps maternels, conférant au fœtus une immunité passive ;
- la sécrétion d'hormones : progestérone, œstradiol et œstrogènes ; de plus, le placenta sécrète la gonadotrophine chorionique (hCG) et la somatomammotropine ;
- un rôle de détoxification à l'encontre de certains composés.

La cavité amniotique bordée par l'*amnios* constitue une large cavité dans laquelle le fœtus baigne, appendu par son cordon ombilical. Le liquide amniotique absorbe les chocs, permet les mouvements fœtaux et empêche l'adhérence de l'embryon aux tissus environnants. Le fœtus avale le liquide amniotique qui est absorbé au niveau de l'intestin fœtal et résorbé par le placenta. L'urine fœtale, qui est très peu concentrée, se déverse dans le liquide amniotique. L'excès de liquide amniotique (*hydramnios*) peut se rencontrer en cas d'anencéphalie ou d'atrésie de l'œsophage ; l'insuffisance de liquide amniotique (*oligoamnios*) peut se voir en cas d'agénésie rénale.

Le *cordon ombilical* du fœtus mature est tapissé d'amnios et contient deux artères ombilicales, une veine ombilicale et la gelée de Wharton, qui constitue une gaine protectrice pour les vaisseaux.

Les membranes fœtales chez les jumeaux varient selon le type de gémellité et la date de séparation. Deux tiers des jumeaux sont de type *dizygote*. Ce sont les « faux jumeaux ». Ils ont deux cavités amniotiques, deux chorions, et deux placentas sou-

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

vent fusionnés. Les jumeaux *monozygotes* ont habituellement deux cavités amniotiques, un chorion et un placenta. Les *jumeaux siamois* (fœtus non entièrement séparés) ont une cavité amniotique, un chorion et un placenta.

Les mécanismes et les signaux du déclenchement de l'accouchement demeurent imparfaitement connus. La préparation du travail commence entre les 34e et 38e semaines. Le travail passe par trois stades :

- effacement et dilatation du col ;
- expulsion du fœtus ;
- expulsion du placenta et des membranes (délivrance).

QUESTIONS PRATIQUES

1 • L'échographie au 7e mois de gestation montre une dilatation (un excès de liquide) de la cavité amniotique. Comment nomme-t-on cette anomalie ? Quelles en sont les causes ?

2 • Une femme en fin de grossesse se rend compte qu'elle a probablement été exposée au toluène à son poste de travail au cours de la 3e semaine de gestation. Une collègue de travail lui dit que le bébé n'a rien à craindre car il est protégé par le placenta qui fait barrière et s'oppose au passage des produits toxiques. A-t-elle raison ?

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 9

Malformations congénitales et diagnostic prénatal

MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Les *malformations* et *anomalies congénitales* se définissent comme des troubles structuraux, comportementaux, fonctionnels et métaboliques, présents à la naissance. L'étude des causes de ces anomalies constitue la *tératologie* et la *tératogenèse* (du grec *teratos*, « monstre »), et l'étude des *syndromes dysmorphiques* (dysmorphologie), souvent d'origine génétique. Les anomalies de structure majeures reconnues à la naissance affectent environ 3 % des enfants nés vivants, et les anomalies congénitales sont une cause importante de mortalité infantile (25 % des cas environ). Elles arrivent au 5e rang dans une statistique étudiant la perte potentielle d'espérance de vie avant 65 ans et représentent une cause majeure de handicap. La fréquence des malformations n'est pas influencée par les facteurs ethniques ou géographiques. Ainsi, les statistiques provenant des divers groupes ethniques aux États-Unis, donnent des taux comparables de malformations.

Les causes des malformations peuvent être considérées selon trois catégories : dans 30 % des cas environ, elles résultent de facteurs génétiques ; dans 15 % des cas environ, il s'agit de facteurs d'environnement extérieurs à l'embryon ; dans 55 % des cas, on considère qu'il existe une combinaison de ces deux facteurs, avec une susceptibilité génétique individuelle. Dans la plupart de ces situations, on ne retrouve pas de cause évidente (Fig. 9.1).

Les *malformations mineures* affectent 15 % des nouveau-nés. Les anomalies morphologiques mineures comme la microtie (petites oreilles), les taches pigmentaires et le rétrécissement des fentes palpébrales n'affectent pas la santé par elles-mêmes, mais sont parfois associées à des malformations majeures. Par exemple, un enfant avec une anomalie mineure a un risque de 3 % d'avoir une anomalie majeure. En présence de deux anomalies mineures, ce risque passe à 10 %. En présence de trois anomalies mineures ou plus, il

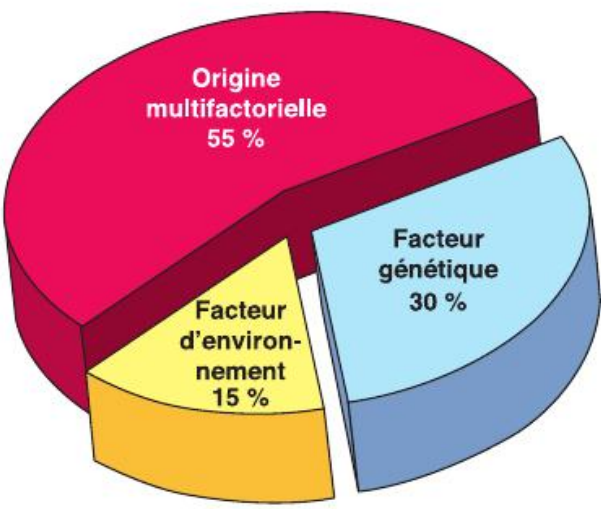


Figure 9.1 / Représentation de la contribution de différentes causes d'anomalies congénitales : 15 % environ sont dues à des causes extérieures à l'embryon, tels les médicaments, les polluants, les agents infectieux, les maladies maternelles (diabète, phénylcétonurie, obésité, etc.) ; 30 % sont purement génétiques, incluant anomalies chromosomiques et mutations ; 55 % sont multifactorielles et incluent des interactions entre agents tératogènes et facteurs génétiques. Ce dernier groupe inclut aussi les malformations d'origine inconnue.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

passe à 20 %. Les anomalies mineures sont par conséquent des signaux jouant un rôle d'orientation dans le diagnostic de malformations sous-jacentes plus importantes. Ainsi, les anomalies du pavillon de l'oreille font pratiquement partie de tous les syndromes plurimalformatifs.

● Types d'anomalies

Les *malformations* se produisent durant la formation des ébauches, en particulier durant l'organogenèse. Elles entraînent une absence complète ou partielle de l'ébauche ou une anomalie de sa configuration. Les malformations sont dues à des facteurs d'environnement extérieurs au fœtus et/ou à des facteurs génétiques intervenant séparément ou de concert. La plupart de ces malformations se constituent *entre la 3e et la 8e semaine du développement* (NdT : soit 5 à 10 semaines d'aménorrhée [voir chapitre 8, p. 129]) (Fig. 9.2). Néanmoins, des syndromes plurimalformatifs complexes tels ceux observés dans l'*hétérotaxie* (voir chapitre 5, p. 79) peuvent avoir leur origine au moment de la spécification des axes de l'embryon, dès la 2e semaine du développement.

On distingue diverses catégories de malformations selon leur mode de constitution. Les malformations peuvent avoir des mécanismes de constitution très divers comme par exemple des phénomènes d'agénésie d'ébauches (membres...) ou d'évolution anormale d'ébauches (incomplète ou perturbée ; *spina bifida*, malformations cardiaques), des troubles de la migration de cellules ou d'ébauches (thyroïde...), ou de la fusion de plusieurs ébauches (fentes labiales ou palatines, mal-

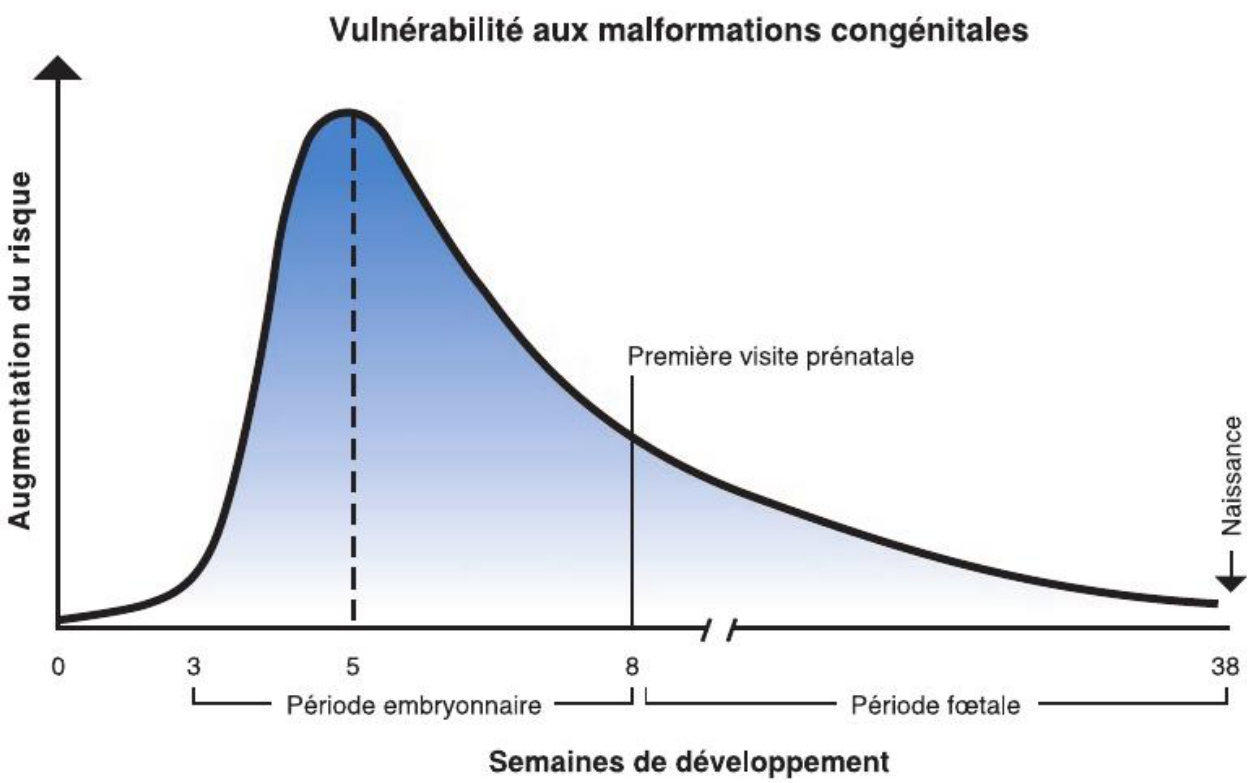


Figure 9.2 / Graphique représentant la variation du risque malformatif en fonction du stade du développement. Le risque est majeur pendant la période embryonnaire, de la 3e à la 8e semaine du développement. Au cours de la période fœtale, de la 8e semaine à la naissance, le risque d'anomalies structurales majeures décroît, mais il peut survenir des anomalies de développement d'un organe particulier. Par exemple, la différenciation du cerveau se poursuit pendant toute la période fœtale, et l'exposition à des agents toxiques peut, à tous les stades de la grossesse, entraîner des troubles cognitifs ou un retard mental. Le fait que la plupart des anomalies congénitales se constituent avant la 8e semaine du développement rend impératif de considérer la prévention de tout facteur de risque avant la conception. En effet, dans un certain nombre de cas, la première visite prénatale survient après la 8e semaine, c'est-à-dire après la période critique de vulnérabilité maximale de l'embryon.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

formations de l'appareil génital), une absence de régression d'ébauche (syndactylie), une prolifération anormale (tératome...).

On observe aussi des *anomalies congénitales* liées à la destruction ou à l'altération d'une ébauche déjà constituée, par exemple les anomalies vasculaires conduisant aux anomalies déficitaires transverses des membres (Fig. 9.3) (voir chapitre 12, p. 209) et les malformations imputées aux brides amniotiques (voir chapitres 8 et 12, p. 140 et 209). Les *déformations* sont des malformations liées à des facteurs mécaniques, qui compriment et déforment une partie du fœtus sur une longue période. C'est le cas des pieds bots liés à une malposition intra-utérine (Fig. 9.4). Ces déformations concernent le squelette et les muscles et peuvent être quelquefois réversibles après la naissance.

Un *syndrome* est un ensemble d'anomalies survenant chez un même embryon et qui ont une origine spécifique commune reconnue. Ce terme indique qu'un diagnostic a été posé, permettant une description spécifique, et que le risque de récidive est connu. L'*association*, elle, consiste en l'apparition non due au hasard de deux anomalies ou plus qui surviennent ensemble plus fréquemment que ne le voudrait le simple hasard et dont les causes ne sont pas déterminées. Un exemple en est l'association VACTERL qui regroupe des malformations *v*ertébrale, *a*nale, *c*ardiaque, *t*rachéo-œsophagienne, *r*énale et des membres (*l*imb en anglais) (voir chapitre 14, p. 261). Bien qu'elles ne constituent pas un diagnostic, ces associations sont importantes à reconnaître, car la découverte d'une ou de plusieurs de ces malformations invite à rechercher les autres chez un enfant.

Figure 9.4 / Positionnement anormal des membres inférieurs et pied bot comme exemple de malformation par déformation. Ces malformations semblent être provoquées par un oligamnios (voir p. 141).

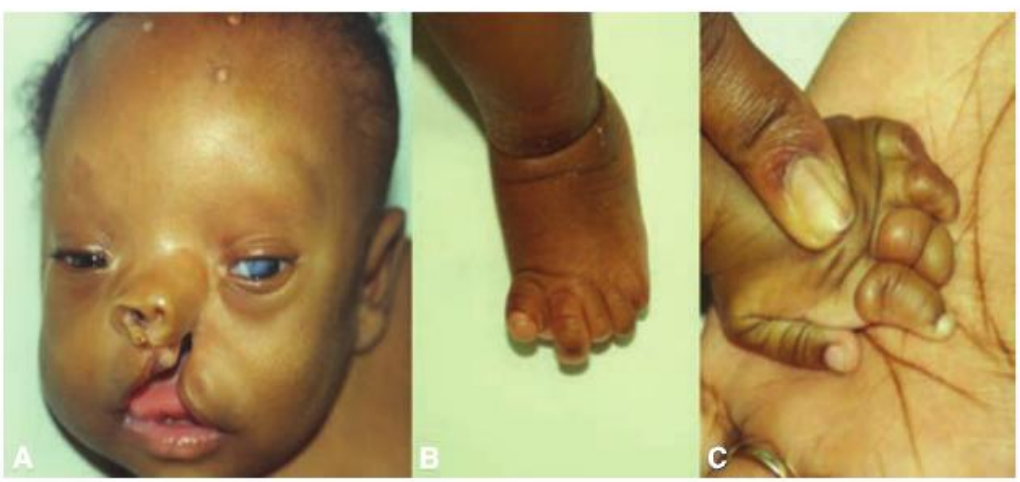


Figure 9.3 / Malformation due à des brides amniotiques, comme un exemple de destruction ou d'altération d'ébauches. **A.** Fente palatine. **B.** Amputation d'un orteil. **C.** Amputation de doigt. Des filaments présents dans l'amnios peuvent être avalés ou s'enroulent autour d'ébauches provoquant différentes malformations par destruction. L'origine des brides amniotiques reste inconnue.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

● Facteurs d'environnement (facteurs exogènes)

Jusque dans les années 1940, on considérait que les malformations congénitales étaient essentiellement dues à des facteurs héréditaires. La découverte par Gregg, que la rubéole, lorsqu'elle survenait chez la mère au début de la grossesse, entraînait des malformations chez l'embryon, démontra à cette époque que les malformations congénitales, chez l'homme, pouvaient aussi être dues à des facteurs extérieurs à l'embryon. En 1961, les observations de Lenz relatives aux malformations des membres causées par la *thalidomide* ont clairement démontré que les médicaments étaient également capables de traverser le placenta et de causer des malformations congénitales (Fig. 9.5). Depuis lors, un grand nombre d'agents ou de situations ont été identifiés comme *facteurs tératogènes* (facteurs qui provoquent des malformations congénitales) (Tab. 9.1).

Principes généraux de tératologie

Les facteurs déterminant la capacité d'une situation, d'une substance ou d'un agent infectieux à entraîner des malformations congénitales ont été bien définis et servent à définir les *principes de la tératologie*. Ils incluent les principes suivants :

- la susceptibilité aux agents tératogènes dépend du *génotype de l'embryon* et de la façon dont ce patrimoine génétique interagit avec son environnement. Le *patrimoine génétique de la mère* a aussi son importance par son incidence sur la régulation du métabolisme d'une substance tératogène, en raison de la capacité de résistance aux infections, et de toute autre réaction biochimique ou moléculaire maternelle susceptible d'avoir un impact sur le fœtus ;
- la susceptibilité aux agents tératogènes varie avec le *stade du développement au moment de l'exposition*. La période de plus grande vulnérabilité est celle qui va de la 3^{e} à la 8^{e} semaine du développement, période de l'*organogenèse*. Chaque organe peut avoir un ou plusieurs stades de vulnérabilité. Par exemple, les fentes palatines peuvent être induites soit au stade blastocyste (6^{e} jour), soit lors de la gastrulation (14^{e} jour), soit simultanément à l'apparition des bourgeons des membres (5^{e} semaine), soit lors de la forma-

Figure 9.5 / Exemples de phocomélie. La malformation est caractérisée par l'absence de développement des os longs du membre. Elle est caractéristique des enfants nés de mères traitées par la thalidomide pendant leur grossesse.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Tableau 9.1 / Agents tératogènes et malformations humaines.

Agent tératogène	Malformations congénitales
Agents infectieux	
Rubéole	Cataracte, glaucome, malformations cardiaques, surdité, anomalies dentaires
Cytomégalovirus	Microcéphalie, troubles visuels, arriération mentale, mort fœtale
Herpès simplex	Microphtalmie, microcéphalie, dysplasie rétinienne
Herpès zoster (virus de la varicelle/zona)	Cicatrices cutanées, hypoplasie des membres, retard mental, atrophie musculaire
Virus Zika	Microcéphalie
Toxoplasme	Hydrocéphalie, calcifications cérébrales, microphtalmie
Syphilis	Arriération mentale, surdité
Agents physiques	
Rayons X	Microcéphalie, *spina bifida*, fente palatine, malformation des membres
Hyperthermie	Anencéphalie, *spina bifida*, retard mental
Agents chimiques	
Thalidomide	Malformation des membres, malformations cardiaques
Aminoptérine	Anencéphalie, hydrocéphalie, fente labiale, fente palatine
Diphénylhydantoïne (phénytoïne)	Malformations faciales, arriération mentale (embryofœtopathie à la phénylhydantoïne)
Valproate	Anomalies de fermeture du tube neural, malformations du crâne, de la face, des membres et du cœur
Trimethadione	Fente palatine, malformations cardiaques, anomalies urogénitales et anomalies du squelette
Topamax (topiramate)	Fente labiale et/ou palatine
Lithium	Malformations cardiaques
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Malformations cardiaques, anomalies de fermeture du tube neural, atrésie anale, fente palatine et nombreuses autres malformations
Opiacés (codéine, hydrocodone, oxycodone)	Malformations cardiaques, anomalies de fermeture du tube neural, laparoschisis
Amphétamines	Fente labiale, fente palatine, malformations cardiaques
Warfarine	Anomalies du squelette (hypoplasie nasale, épiphyses ponctuées)
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE)	Retard de croissance, mort fœtale
Mycophénolate mofétil	Fentes labiale et palatine, malformations cardiaques, microtie, microcéphalie
Alcool	Syndrome d'alcoolisation fœtal : fentes palpébrales courtes, hypoplasie maxillaire, malformations cardiaques, retard mental

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Tableau 9.1 (suite) / Agents tératogènes et malformations humaines.

Agents chimiques	
Isotrétinoïne (vitamine A)	Embryopathie vitaminique A : hypoplasie et déformation du pavillon de l'oreille, hypoplasie mandibulaire, fente palatine, malformations cardiaques
Solvants industriels	Avortement spontané, prématurité, faible poids à la naissance, malformations du cœur, du système nerveux, du crâne et de la face
Mercure	Symptômes neurologiques de type infirmité motrice cérébrale
Plomb	Retard de croissance, anomalies neurologiques
Hormones et facteurs métaboliques	
Androgènes	Masculinisation des organes génitaux externes féminins, coalescence des petites lèvres, hypertrophie clitoridienne (éthisterone, noréthistérone)
Diéthylstilbœstrol (Distilbène ®)	Malformation de l'utérus, des trompes, de la partie haute du vagin ; cancers vaginaux, cryptorchidie, hypospadias
Diabète maternel	Malformations variées : malformations cardiaques et anomalies de fermeture du tube neural pour les plus courantes
Obésité maternelle	Anomalies de fermeture du tube neural, malformations cardiaques, omphalocèle

tion des processus palatins (7e semaine). Si la plupart des malformations se produisent pendant l'organogenèse, elles peuvent également se produire avant ou après, et aucun stade du développement n'est totalement exempt de risque (Fig. 9.2) ;

- les conséquences cliniques de l'anomalie du développement dépendent de la *dose et de la durée d'exposition* à l'agent tératogène ;
- les *mécanismes d'action* des agents tératogènes et la *pathogénie* de l'anomalie du développement sont spécifiques. Les mécanismes d'action peuvent impliquer l'inhibition d'un processus biochimique ou moléculaire. Les mécanismes peuvent concerner des anomalies de la mort cellulaire chez l'embryon, une diminution (ou une augmentation) de la prolifération cellulaire, ou toute autre anomalie du fonctionnement cellulaire (migration cellulaire, différenciation...) ;
- les manifestations du développement anormal sont la mort du fœtus, les malformations, le retard de croissance fœtale, les perturbations fonctionnelles.

Agents infectieux

Les malformations causées par des agents infectieux, parmi lesquels de nombreux virus, figurent dans le tableau 9.1. La *rubéole* est un risque classique majeur, mais la possibilité de détecter les anticorps présents dans le sang et la vaccination systématique a très fortement diminué ce risque. Le *cytomégalovirus* est une menace sérieuse. La maladie des inclusions cytomégaliques est asymptomatique chez la mère mais peut être très dévastatrice chez le fœtus. L'infection fœtale est acquise *in utero*, à partir d'une mère infectée de façon latente, et peut provoquer de sérieux troubles néonataux. Elle est souvent létale. Certains enfants sont asymptomatiques à la naissance, mais développent des anomalies secondaires tels une surdité, des troubles visuels et un retard mental.

Les *virus de l'herpès (herpès simplex) et de la varicelle (herpès zoster)* peuvent entraîner des malformations. Les malformations induites par le virus de l'herpès simplex sont rares. L'infection maternelle est habituellement transmise à l'enfant au cours de l'accouchement, pouvant entraîner des

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

troubles importants, voire la mort. Une infection *in utero* à la suite d'une varicelle de la mère peut entraîner des cicatrices cutanées, une hypoplasie des membres, des malformations des yeux et du système nerveux central. La survenue de ces malformations est très rare et dépend du moment de l'infection. Parmi les enfants nés de femmes infectées avant la 13e semaine, 0,4 % sont malformés ; le risque passe à 2 % chez les enfants de mères infectées entre la 13e et la 20 esemaine.

Le *virus du SIDA* (VIH), connu pour sa contamination maternofœtale importante, avec des risques majeurs de transmission de la maladie au fœtus et au nouveau-né, ne provoque pas de malformation. *A contrario*, le *virus Zika* qui s'est répandu récemment sur un mode épidémique dans de nombreuses régions du monde, est responsable de microcéphalie et d'anomalies du développement cérébral. La *toxoplasmose* est aussi connue pour entraîner des malformations. Le protozoaire responsable de la toxoplasmose, *Toxoplasma gondii*, est transmis par une alimentation insuffisamment cuite, par le contact avec des animaux domestiques (chats) ou avec des matières fécales contaminées. Les calcifications cérébrales sont caractéristiques de la toxoplasmose fœtale. On peut aussi observer comme conséquence une micro ou une macrocéphalie ou une hydrocéphalie. Comme pour le cytomégalovirus, les enfants qui apparaissent normaux à la naissance peuvent développer plus tard une surdité, des troubles visuels, des convulsions et un retard mental.

Autres infections virales, hyperthermie

D'autres maladies infectieuses de la mère comme la rougeole, les oreillons, l'hépatite virale, la poliomyélite, la grippe, les infections à virus ECHO et Coxsackie, ne semblent pas provoquer de malformations, mais ces maladies peuvent provoquer des fausses couches, ou une mort fœtale, ou être transmises au fœtus. Le virus Cocksakie B pourrait être une cause d'augmentation des avortements, alors que les virus de la rougeole et des oreillons pourraient être la cause de mort fœtale précoce ou tardive, de rougeole et d'oreillons chez le nouveau-né. Le virus de l'hépatite B se transmet avec une forte fréquence au fœtus, entraînant mort fœtale et hépatite néonatale, alors que les virus des hépatites A, C et E sont rarement transmis par voie transplacentaire. Les échovirus semblent ne pas avoir d'effets sur le fœtus. Les vaccinations contre ces virus semblent sans conséquences pour le fœtus.

Le problème des pathologies infectieuses est compliqué par le fait que toutes ces affections sont *fébriles* et que l'*hyperthermie*, quelle qu'en soit sa cause (bains chauds ou séances de sauna par exemple), pourrait avoir elle-même un effet tératogène. Les malformations secondaires à l'exposition à une forte température au cours de la grossesse affectent la neurulation avec comme conséquences anencéphalie ou *spina bifida*.

Radiations

Les *radiations ionisantes* entraînent la mort des cellules en voie de prolifération. Elles peuvent donc avoir un effet tératogène important et peuvent entraîner les malformations les plus variées. Leur potentiel tératogène dépend de la dose d'irradiation, du stade du développement et du temps d'exposition. L'irradiation au cours des explosions nucléaires s'est révélée tératogène. Une étude portant sur les femmes japonaises enceintes à l'époque des explosions d'Hiroshima et de Nagasaki a montré que, parmi les survivantes, 28 % d'entre elles avaient fait une fausse couche et 25 % avaient donné naissance à des enfants morts au cours de leur première année. Vingt-cinq pour cent des enfants survivants présentaient des malformations congénitales majeures avec des anomalies du système nerveux central. De même, l'explosion de Tchernobyl, qui a rejeté une dose de rayonnements 400 fois supérieure à celle d'une bombe atomique, a entraîné une augmentation de la fréquence des malformations dans la région. Les radiations peuvent également être à l'origine de mutations géniques et mener à des altérations génétiques des cellules germinales et en conséquence à des malformations.

Médicaments et agents chimiques

Le rôle des agents chimiques, et en particulier des médicaments, dans la détermination des anomalies du développement chez l'homme, est difficile à établir car les investigations dans ce domaine sont le plus souvent rétrospectives, basées sur les informations données par la mère, et parce qu'un nombre toujours accru de

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

médicaments sont prescrits au cours de la grossesse. Une étude du *National Institute of Health* (États-Unis) a montré que les femmes enceintes prenaient une moyenne de 4 médicaments durant leur grossesse ; 20 % seulement des femmes enceintes n'avaient pris aucun médicament durant leur grossesse. Malgré cette utilisation très répandue, on manque d'informations pour juger de l'innocuité de 90 % des médicaments utilisés au cours de la grossesse.

En fait, on n'a démontré un rôle tératogène que pour un nombre limité de médicaments utilisés au cours de la grossesse. L'exemple le plus caractéristique et le plus dramatique est celui de la *thalidomide*, médicament antinauséeux et calmant. En 1961, on avait remarqué, en Allemagne de l'Ouest, que la fréquence de l'*amélie* et de la *phocomélie* (absence totale ou partielle des membres), considérées jusqu'alors comme des malformations héréditaires rares, s'était soudainement accrue (Fig. 9.3). Cela conduisit à étudier l'histoire prénatale des enfants atteints et on constata que de nombreuses mères avaient pris de la thalidomide en début de grossesse. La relation de cause à effet entre thalidomide et phocomélie ne fut découverte que parce que le médicament déterminait une malformation très inhabituelle. Si la malformation avait été d'un type plus courant comme une fente labiale ou une malformation cardiaque, l'association avec le médicament aurait pu passer inaperçue.

La découverte qu'une molécule comme la thalidomide pouvait traverser la barrière placentaire et provoquer des malformations a été à la base des études modernes de tératologie chez l'homme. Aujourd'hui, la thalidomide reste utilisée comme agent immunomodulateur dans le traitement du SIDA et dans d'autres pathologies impliquant des phénomènes immunitaires, tels la lèpre, le lupus érythémateux et les réactions greffons contre l'hôte. On voit encore survenir des malformations des membres chez les fœtus exposés au médicament, mais il est clair que la thalidomide peut aussi être associée à d'autres anomalies (fentes labio-palatines, malformations cardiaques, malformations de l'appareil génital et du tractus digestif, retard mental et troubles neurodéveloppementaux de type autistique).

L'*isotrétinoïne* (*acide 13-cis-rétinoïque*), un analogue de la *vitamine A*, est à l'origine d'une série de malformations connues sous le nom d'*embryopathie à l'isotrétinoïde* ou *embryopathie vitaminique A*. Ce médicament, sans danger chez l'adulte et prescrit dans le traitement de l'acné ou d'autres dermatoses chroniques, est hautement tératogène, même sous sa forme cutanée (étrétinate), et peut être à la source de tout type de malformations. Les études chez l'animal montrent que la vitamine A elle-même peut être tératogène à fortes doses. Le seuil de tératogénicité est cependant controversé et de nombreux auteurs l'établissent à 10 000 ou 25 000 UI/j, une dose normalement bien supérieure à celle présente dans les complexes polyvitaminiques (2 000 à 8 000 UI/j).

D'autres médicaments ont des effets tératogènes potentiels, parmi lesquels les *anticonvulsivants* : *diphénylhydantoïne* (Di-Hydan®), *acide valproïque* (Dépakine®) et *triméthadione*, utilisés pendant la grossesse chez les femmes épileptiques. La triméthadione et la diphénylhydantoïne sont à l'origine d'un large spectre d'anomalies spécifiques comportant malformations craniofaciales avec fentes labiales, hypoplasie digito-unguéale, troubles de croissance. Ces malformations constituent les *embryofœtopathies à l'hydantoïne* et à la *triméthadione* (*fetal hydantoin syndrome*). Les fentes labiales sont particulièrement fréquentes. L'*acide valproïque* (Dépakine®) entraîne également plusieurs types de malformations, parmi lesquelles anomalies de cloisonnement des oreillettes, fente palatine, hypospadias, polydactylie et craniosynostose, avec un risque majeur de *spina bifida*. La carbamazepine, un autre anticonvulsivant a aussi été associé à des anomalies de fermeture du tube neural et d'autres malformations. Même les nouvelles molécules anticonvulsivantes tel le *Topamax*® (*topiramate*) entraînent un risque accru de fente labiale et palatine. Comme ces patients ont besoin de ces médicaments pour prévenir leurs crises convulsives, la difficulté majeure est de déterminer quelle molécule employer et à quelle dose, en vue d'un bénéfice optimal et d'un risque minimal pour la mère et l'enfant.

Les *médicaments antipsychotiques* et *anxiolytiques* (tranquillisants majeurs et mineurs) sont aussi susceptibles de provoquer des malformations congénitales. La *phénothiazine* et le *lithium* ont été accusés d'être tératogènes. Si l'action tératogène

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

de la phénothiazine est controversée, celle du lithium semble plus fondée, en particulier pour des anomalies cardiaques telle l'anomalie d'Ebstein, même si le risque reste faible.

Les *inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine*, utilisés comme *antidépresseurs* incluent la fluoxétine (Prozac®), la paroxétine (Paxil®), la sertaline (Zoloft®), le citalopram (Celexa®) et l'escitalopram (Lexapro®). Des études épidémiologiques ont démontré leur responsabilité dans de nombreuses malformations, probablement en raison du rôle de la sérotonine dans l'établissement de la latéralité (voir chapitre 5, p. 79). Le cœur est particulièrement sensible à ces molécules, probablement en raison de sa latéralisation complexe, et de nombreuses malformations cardiaques ont été observées chez des enfants de mères prenant ces médicaments. Des malformations liées à l'établissement de la ligne médiane, telles des anomalies de fermeture du tube neural, fente palatine, atrésie anale ont été associées à l'exposition à ces molécules. Des études expérimentales chez l'animal ont montré que ces anomalies pouvaient être dues à la rupture de la signalisation nécessaire à l'établissement des axes craniocaudal et droite-gauche (voir chapitre 5, p. 73 et chapitre 13, p. 212).

Les médicaments *opiacés*, telles la *codéïne*, l'*hydrocodone* et l'*oxycodone*, sont utilisés pour traiter les douleurs sévères, de plus en plus fréquemment, y compris à titre de drogues. Les études épidémiologiques montrent une association entre ces molécules et des anomalies du tube neural, du cœur et de la paroi abdominale (laparoschisis).

Le *mycophénolate mofétil* est un immunosuppresseur utilisé pour prévenir les rejets au cours des transplantations d'organes. Ce médicament est responsable de fausses couches et de malformations congénitales (fentes labiales et palatines, microtie, microcéphalie et malformations cardiaques).

Parmi les *anticoagulants*, la *warfarine* est tératogène, l'*héparine* ne l'est pas semble-t-il. Prise au cours du 1er trimestre, la warfarine provoque des anomalies du squelette, telles une hypoplasie du cartilage de la cloison nasale, des chondrodysplasies, une hypoplasie des membres. Parmi les *médicaments de l'hypertension artérielle*, les *inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (inhibiteurs de l'ACE)* sont responsables de retards de croissance, de troubles de la fonction rénale, de mort fœtale, d'oligamnios si l'exposition a lieu au cours du 2e ou 3e trimestre. Les effets sont moins clairs si le médicament est pris au 1er trimestre.

L'action tératogène possible de nombreux autres médicaments est aussi connue. Il s'agit principalement du propylthiouracile et de l'iodure de potassium (goitre et arriération mentale), de la streptomycine (surdité), des sulfamides (ictère nucléaire), de l'imipramine (malformations des membres), des tétracyclines (anomalies osseuses et dentaires), des amphétamines (fentes labiales et anomalies cardiovasculaires), de la quinine (surdité).

Drogues, alcool, tabac

Parmi les problèmes d'actualité dans le contexte sociologique d'aujourd'hui, il y a ceux des effets du LSD (*lysergic acid diethylamide*), de la PCP (phencyclidine, ou *angel dust*), de la marijuana, de la cocaïne, de l'alcool et du tabac sur le développement embryonnaire et fœtal. En ce qui concerne le LSD, on a observé des malformations des membres et du système nerveux central. Toutefois, une analyse approfondie sur plus de 100 publications conclut que le LSD pur à doses modérées n'aurait pas d'action tératogène et ne provoquerait pas d'anomalies du génome. Il en est de même de la marijuana et de la PCP. Concernant la *cocaïne*, on a rapporté des cas de fausses couches, de retard de croissance intra-utérin et d'accouchement prématuré. Des malformations du cœur, du système génito-urinaire et du cerveau ont été observées chez des nouveau-nés dont la mère prenait de la cocaïne, et un effet à long terme sur le comportement ne peut être exclu. Les difficultés d'interprétation tiennent au fait que les femmes cocaïnomanes utilisent souvent d'autres drogues, dont l'alcool.

Les liens entre la *prise d'alcool durant la grossesse* et les malformations congénitales sont bien documentés. Comme l'alcool peut provoquer un spectre très large d'anomalies, allant du retard mental à des anomalies structurales du cerveau (microcéphalie, holoprosencéphalie), de la face et du cœur, l'expression *« ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale »* fait référence à toute anomalie due à la prise d'alcool. Le *syndrome d'alcoolisation fœtale* en représente la

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

forme la plus sévère et inclut des anomalies structurales, un retard de croissance et un retard mental (Fig. 9.6). Les *troubles neurodéveloppementaux liés à l'alcool* font référence aux anomalies du système nerveux central qui n'entrent pas dans les critères du syndrome d'alcoolisation fœtale. La fréquence de ces pathologies est de 1 cas sur 100 enfants nés vivants. En outre, la *prise d'alcool* est une *des causes principales de retard mental*. Il est difficile de déterminer la quantité d'alcool nécessaire pour provoquer un trouble du développement. La dose et les conditions d'ingestion sont importantes, mais il n'y a probablement pas de dose minimale acceptable. Même une prise aiguë d'alcool (plus de 5 verres en une seule fois) à un stade critique du développement semble être en mesure de provoquer des malformations, y compris des fentes labiales ou palatines. Le *tabagisme* n'entraîne pas d'augmentation générale de la fréquence des malformations, mais il est associé à un risque accru de fentes labiales ou palatines et peut être responsable d'un retard de croissance fœtale, ou d'un accouchement prématuré.

Figure 9.6 / Signes caractéristiques du syndrome d'alcoolisation fœtale : effacement du philtrum, lèvre supérieure mince, nez court et dépression de la crête nasale, aplatissement de la face.

Hormones

■ Molécules à potentiel androgénique

Les progestatifs de synthèse étaient dans le passé fréquemment utilisés au cours de la grossesse pour prévenir une fausse couche. Or, on a pu occasionnellement établir une relation entre l'apparition de malformations congénitales et un traitement par des progestatifs (éthistérone et noréthistérone) avec un fort pouvoir androgénique ; de nombreux cas de masculinisation des organes génitaux externes chez des embryons de sexe féminin ont été rapportés. Les malformations consistaient en une hypertrophie du clitoris associée à une fusion, à des degrés variables, des bourrelets génitaux.

■ Perturbateurs endocriniens

Les *perturbateurs endocriniens* sont des agents exogènes qui interfèrent avec les régulations endocriniennes normales au cours du développement. Leur action interfère habituellement avec celle des œstrogènes par l'intermédiaire de leurs récepteurs. Ils peuvent entraîner des malformations du système nerveux central et de l'appareil génital. On sait que le *diéthylstilbœstrol* (Distilbène®), œstrogène de synthèse qui était employé dans la prévention des fausses couches a été responsable d'un pourcentage élevé de cancers du col et du vagin chez des jeunes femmes qui avaient été soumises à ce médicament pendant leur vie intra-utérine. De plus, ces jeunes femmes présentent de fréquentes anomalies de l'appareil génital telles des malformations de l'utérus, des trompes et de la portion haute du vagin. Des anomalies ont également été mises en évidence chez les garçons exposés *in utero* à ce médicament : malformations testiculaires fréquentes et anomalies du spermogramme. Mais le risque cancérogène n'est pas démontré chez le garçon.

Aujourd'hui, l'exposition aux *œstrogènes présents dans l'environnement* est un sujet de préoccupation et fait l'objet de nombreuses études cherchant à déterminer leurs effets sur le fœtus. Dans l'espèce humaine, on observe une fréquence accrue d'oligospermies et une incidence croissante de survenue de cancers du testicule, d'hypospadias et d'autres anomalies du tractus génital. Dans des espèces animales exposées à l'environnement, on

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

observe des anomalies bien documentées du système nerveux central (masculinisation du cerveau femelle et féminisation du cerveau mâle), alertant sur le rôle pathogène potentiel de ces agents dans l'environnement. Beaucoup proviennent de produits chimiques à usage industriel ou encore de pesticides.

Contraceptifs oraux

Les *pilules contraceptives* contenant des œstrogènes et de la progestérone paraissent avoir un faible potentiel tératogène. Mais puisque d'autres hormones similaires comme le diéthylstilbœstrol, ont une action tératogène certaine, l'arrêt des contraceptifs est à conseiller dès qu'il existe une suspicion de grossesse.

Cortisone

Il a été démontré expérimentalement que la cortisone injectée à certains stades de la grossesse pouvait entraîner chez la souris et la lapine un pourcentage élevé de fentes palatines dans la portée. Des études épidémiologiques récentes suggèrent que les femmes qui prennent des corticoïdes durant la grossesse ont un petit accroissement du risque d'avoir un enfant avec une fente labiale ou palatine.

Fécondation *in vitro*

Plusieurs études montrent que les techniques de type *fécondation in vitro* sont associées à une augmentation de la fréquence des malformations congénitales. C'est le cas en particulier de l'ICSI (voir chapitre 3, p. 50). Par ailleurs, les traitements contre la stérilité, qu'il s'agisse d'induction de l'ovulation ou de fécondation *in vitro*, augmentent la fréquence d'enfants mort-nés, de faible poids à la naissance et de prématurés.

Pathologie maternelle

Diabète

Les troubles du métabolisme des glucides dus au diabète maternel sont à l'origine d'un grand nombre de mort-nés, de morts néonatales, de nouveau-nés anormalement gros et de malformations congénitales. Le risque de malformations congénitales est 3 à 4 fois plus élevé selon les études et les populations chez les enfants de mère présentant un *diabète prégestationnel* (diagnostiqué avant la grossesse) type 1 ou type 2. Le risque est accru pour diverses malformations dont des malformations du cœur et du système nerveux central ainsi que pour le syndrome de dysgénésie caudale (sirénomélie) (voir Fig. 5.8, p. 78).

Les mécanismes de ces malformations ne sont pas élucidés mais il paraît probable qu'ils résident dans les anomalies de la glycémie, l'*insuline* elle-même n'étant pas tératogène. À cet égard, la corrélation est significative entre l'intensité et l'ancienneté de la maladie maternelle et la fréquence des malformations. De plus, le strict contrôle de la glycémie maternelle par une insulinothérapie adaptée avant la conception et durant la grossesse réduit la fréquence des malformations à une valeur proche de celle de la population de référence.

Le risque de malformations associées à un *diabète gestationnel* est moins clair, avec certaines études montrant une légère augmentation de ce risque. Dans la mesure où l'on pense que l'apparition du diabète gestationnel se fait après la période critique de 3 à 8 semaines, certains suggèrent que cette possible augmentation du risque serait plutôt liée à la présence, parmi les femmes atteintes de diabète gestationnel, de femmes diabétiques avant leur grossesse, mais non diagnostiquées.

Phénylcétonurie

La *phénylcétonurie maternelle*, maladie caractérisée par un déficit enzymatique en phénylalanine hydroxylase, entraîne une augmentation du taux sanguin de phénylalanine avec un risque important de retard mental, de microcéphalie et de malformations cardiaques. Chez ces femmes, la réduction préventive par le régime de l'apport en phénylalanine, avant la conception et durant la grossesse, diminue ce risque et le ramène à celui de la population générale.

Carences nutritionnelles

Bien que de nombreuses carences nutritionnelles, en particulier vitaminiques, se soient avérées tératogènes dans des travaux expérimentaux, il n'a pas été prouvé qu'elles puissent être tératogènes chez l'homme, à l'exception du *goitre endémique* caractérisé par un profond retard mental et

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

physique (*crétinisme endémique*), que l'on rattache à une *carence maternelle en iode*. Des études récentes suggèrent que des régimes carencés en donneurs de groupe méthyl qui perturbent les mécanismes d'empreinte génomique (voir chapitre 1, p. 5) pourraient conduire à des malformations et à différentes pathologies dont des cancers post-nataux. On sait aussi qu'une carence alimentaire avant et durant la grossesse contribue à diminuer le poids de l'enfant à la naissance et favorise les malformations, et qu'une carence alimentaire sévère durant la grossesse est associée à une augmentation de la fréquence de la schizophrénie de 2 à 3 fois chez les enfants.

Obésité maternelle

Aux États-Unis, l'obésité a pris des proportions épidémiques, la fréquence de l'obésité a doublé depuis 15 ans. *En 2007-2008, environ un tiers des femmes en âge de procréer étaient obèses (IMC supérieur à 30)*.

On sait que l'obésité prégravidique est associée à une augmentation du risque de malformation du système nerveux central (multiplié par 2). La cause n'en est pas claire mais pourrait être liée à des anomalies métaboliques maternelles perturbant le glucose, l'insuline ou d'autres facteurs. Cette obésité augmente également le risque de malformations cardiaques, d'omphalocèle et de polymalformations.

Hypoxie

Expérimentalement, l'hypoxie entraîne des malformations congénitales chez un grand nombre d'espèces. Il n'est pas prouvé qu'il en soit de même chez l'homme. Si les enfants nés à haute altitude sont habituellement de poids et de taille moindres que ceux nés près du niveau de la mer, on n'a pas observé chez les premiers une augmentation de fréquence des malformations congénitales. De plus, les femmes atteintes de cardiopathie cyanogène donnent souvent naissance à des enfants de petit poids, mais habituellement sans malformation congénitale notable.

Métaux lourds

Il y a quelques dizaines d'années, on avait remarqué au Japon qu'un certain nombre de mères dont le régime était essentiellement constitué de poisson avaient donné naissance à des enfants présentant de nombreux troubles neurologiques graves et invalidants ressemblant à une infirmité motrice cérébrale. Des études révélèrent que le poisson qu'elles avaient consommé contenait un taux anormalement élevé de *mercure*, qui polluait la baie de Minamata et d'autres régions côtières du Japon où se déversaient les eaux usées d'importants complexes industriels. La plupart des mères ne présentaient elles-mêmes pas ou peu de symptôme, indiquant par là que le fœtus était plus sensible au mercure que la mère elle-même. On parle depuis lors de maladie de Minamata. Des observations analogues ont été faites aux États-Unis chez des femmes enceintes ayant eu dans leur alimentation de la viande de porc nourri avec du maïs traité par un fongicide contenant du mercure. En Irak, on a également observé des accidents similaires chez plusieurs milliers de bébés après traitement des céréales par des fongicides contenant du mercure.

Le *saturnisme* maternel (intoxication par le plomb) est responsable de cas d'avortements spontanés, de retards de croissance et de malformations du système nerveux.

● Facteurs paternels sources de malformations

Des travaux ont montré que l'exposition aux agents chimiques ou autres, telles que l'éthylnitrosourée et les radiations ionisantes, pouvait provoquer des mutations au niveau des cellules germinales chez l'homme. Des études épidémiologiques ont mis en évidence un lien entre certaines activités professionnelles du père, exposant au mercure, au plomb, aux solvants, ou encore le tabagisme et l'alcoolisme, avec une augmentation du pourcentage de fausses couches, de faible poids de naissance, de malformations et d'enfants mort-nés. L'*âge avancé du père* est un facteur d'augmentation du risque de certaines malformations, de trisomie 21 et de mutations autosomiques dominantes apparaissant *de novo*. Les hommes transmettent un nombre plus élevé de mutations à leurs enfants que les femmes, et l'âge paternel est le facteur majeur pour déterminer combien de mutations *de novo* apparaissent chez l'enfant. Donc l'âge paternel peut influencer de

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

manière importante le taux de modifications géniques dans une population, un âge paternel avancé favorisant une augmentation des mutations chez les enfants. Un effet toxique d'origine paternelle peut aussi s'exercer directement par le liquide séminal ou par l'intermédiaire d'un agent toxique ramené à la maison par des vêtements de travail.

DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Les moyens d'investigation qui s'offrent aujourd'hui pour le dépistage *in utero* des troubles de la croissance et des anomalies du développement comprennent l'*échographie*, le *dosage de marqueurs sériques maternels*, l'*amniocentèse* et la *biopsie des villosités choriales (choriocentèse)*. L'association de ces méthodes constitue une panoplie de moyens d'investigations pour dépister les malformations, les anomalies génétiques, les troubles de la croissance du fœtus et les complications de la grossesse sous tous ses aspects, telles les anomalies utérines ou placentaires. L'apparition et le développement des thérapies *in utero* fait apparaître de plus en plus le fœtus comme un patient.

Échographie

L'*échographie* est une méthode non invasive. Elle utilise la réflexion des ultrasons par les tissus pour produire des images du fœtus et de son environnement. Elle est effectuée par voie transabdominale ou transvaginale. La voie transvaginale donne des images de plus haute résolution (Fig. 9.7). Les progrès de cette technique, élaborée dans les années 1950, permettent actuellement, entre autres, d'observer le flux sanguin dans les gros vaisseaux, les mouvements des valvules cardiaques, les mouvements liquidiens dans la trachée et les bronches. Cette investigation inoffensive fait partie de la surveillance normale de toute grossesse, 80 % des femmes aux États-Unis ont au moins une échographie durant leur grossesse.

En France, trois échographies sont légalement obligatoires, une par trimestre, la première pour établir le diagnostic, la date et les caractéristiques de la grossesse (implantation, gémellité...), celle du 2e trimestre est morphologique pour repérer en particulier des malformations et déterminer le sexe, la dernière apprécie les paramètres nécessaires en vue de l'accouchement (NdT).

Applications cliniques

Prévention des malformations congénitales

La prévention des anomalies congénitales est souvent possible. Par exemple, l'apport d'iode dans le sel ou l'eau de boisson permet d'éviter les retards mentaux et les malformations osseuses du *goitre endémique*. Si un diabète ou une phénylcétonurie maternelle sont strictement équilibrés avant la conception, on constate une diminution de la fréquence des malformations qui en résultent habituellement. L'apport d'*acide folique* diminue la fréquence des anomalies de fermeture du tube neural, *spina bifida* et anencéphalie. Il réduit aussi le risque de malformations après hyperthermie. La suppression stricte de prise d'alcool pendant *toute la durée* de la grossesse réduit la fréquence des malformations. Il est donc particulièrement important d'instaurer toutes ces *actions préventives avant la conception*.

Pour le praticien, il est nécessaire, lorsqu'il doit prescrire des médicaments à une femme en âge de procréer, de considérer le risque de grossesse et d'évaluer le risque tératogène. Récemment, des centaines d'enfants sont nés porteurs de sévères malformations craniofaciales, cardiaques ou neurologiques causées par un dérivé de la *vitamine A* (isotrétinoïde, Accutane®) prescrit en particulier pour le traitement d'une acné. Puisque l'acné survient habituellement chez des jeunes filles qui peuvent être sexuellement actives et donc susceptibles d'être enceinte, cette molécule doit être utilisée avec des précautions extrêmes.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

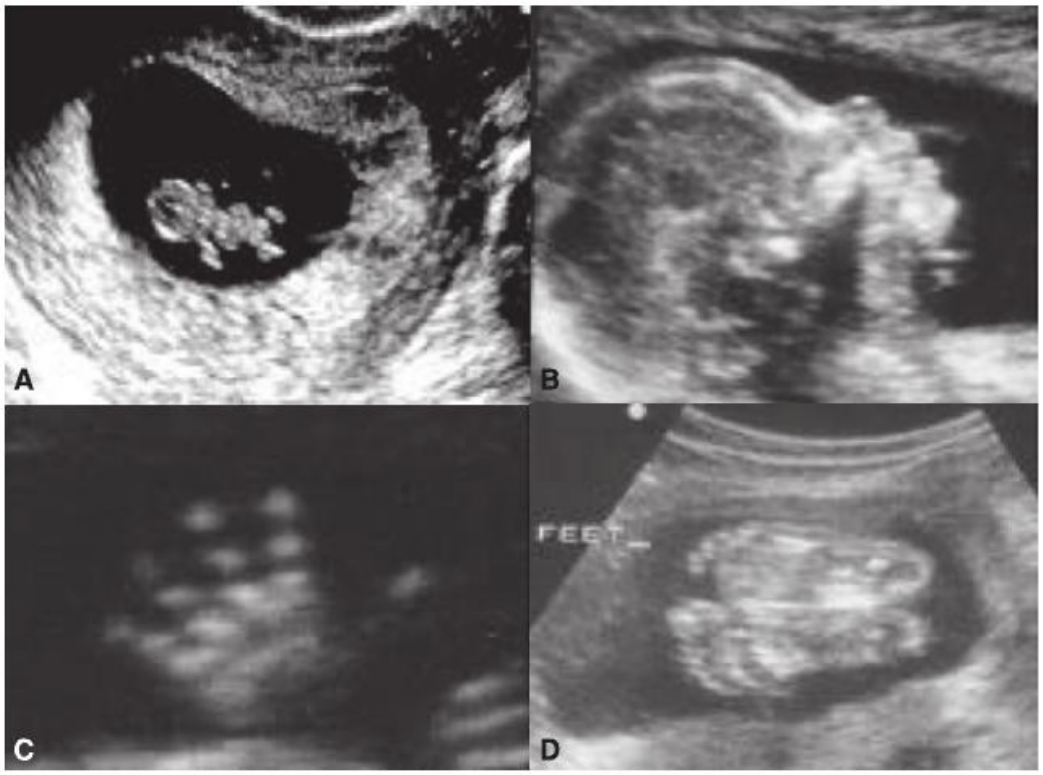


Figure 9.7 / Exemples de précision des images échographiques. **A.** Embryon de 6 semaines. **B.** Face vue de profil. **C.** Main. **D.** Pieds.

L'échographie apporte des renseignements sur des paramètres majeurs : l'âge et la croissance du fœtus, la présence ou l'absence de malformations congénitales, l'environnement utérin dont l'abondance du liquide amniotique, la position du placenta et le flux sanguin ombilical (Fig. 9.8A). Elle permet aussi de dépister les grossesses multiples (Fig. 9.8B). Toutes ces informations sont particulièrement précieuses pour permettre et adapter le suivi médical d'une grossesse.

La détermination de l'âge et de la croissance fœtale est cruciale dans la prise en charge d'une grossesse, notamment en cas d'enfant de faible poids. Différentes études montrent qu'une prise en charge fondée sur un suivi échographique prénatal permet de réduire de 60 % le taux de mortalité de ces enfants (voir chapitre 8, p. 129). L'âge fœtal et la croissance sont appréciés entre la 5e et la 10e semaine (mesure de la *longueur vertex-coccyx*). D'autres mesures sont également effectuées secondairement : *diamètre biparié tal*, *longueur du fémur*, *périmètre abdominal* (Fig. 9.9). La conjonction et la répétition de ces mesures permettent d'améliorer le suivi de la croissance fœtale.

Le dépistage échographique des malformations concerne entre autres les anomalies de développement du tube neural (anencéphalie et *spina bifida*) (voir chapitre 18), les défauts de fermeture de la paroi abdominale, tels l'omphalocèle et le laparoschisis (voir chapitre 15), les malformations cardiaques (voir chapitre 13) et les malformations de la face et des membres (voir chapitre 17).

L'échographie peut aussi être utilisée pour le repérage de la trisomie 21 et quelques autres anomalies chromosomiques, par le test de la *clarté nucale*. Ce test mesure l'épaisseur de l'espace transparent situé à la partie postérieure du cou où se forme un œdème chez les fœtus présentant une trisomie 21 ou d'autres anomalies chromosomiques, en particulier quand il y a des malformations cardiaques. Ce test est pratiqué entre la 11e et la 14e semaine de grossesse. Les informations issues de ce test peuvent être combinées aux analyses du sang maternel et à la connaissance de l'âge maternel pour améliorer le dépistage de la trisomie 21 *in utero*. Sur ces bases, une femme peut alors décider d'une amniocentèse pour un diagnostic de certitude.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

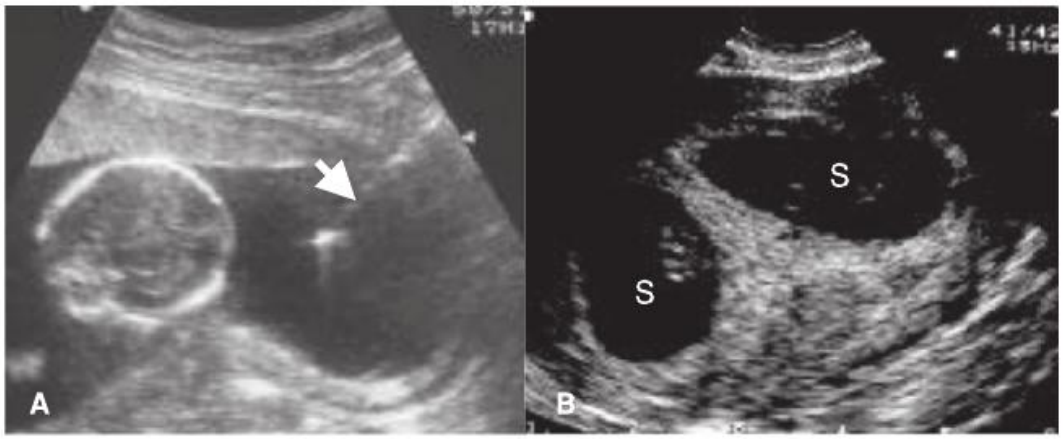


Figure 9.8 / **A.** Image d'un contrôle échographique au cours d'une amniocentèse repérant la situation du crâne fœtal et l'emplacement du trocart dans la cavité amniotique (flèche). **B.** Grossesse gémellaire. L'échographie montre ici la présence de deux cavités amniotiques (S).

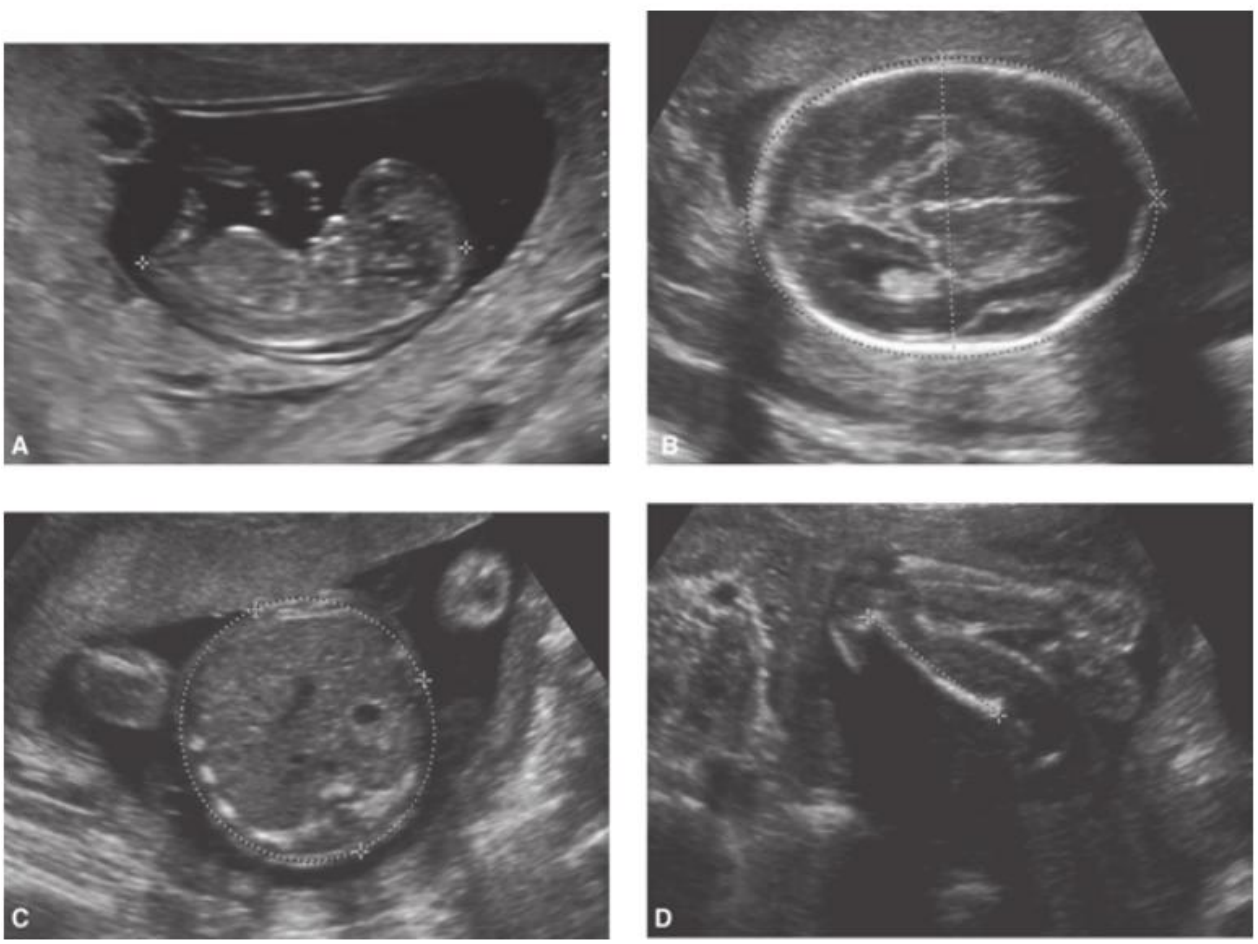


Figure 9.9 / Surveillance échographique de l'embryon et de la croissance fœtale. **A.** Longueur vertex-coccyx chez un embryon de 10 semaines et 6 jours. **B.** Circonférence de la tête et diamètre biparietal (20 semaines). **C.** Périmètre abdominal (20 semaines). **D.** Longueur du fémur (20 semaines).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

● Marqueurs sériques maternels

La recherche de marqueurs biochimiques renseignant sur l'état du fœtus a conduit à la mise au point de différents *tests de surveillance prénatale*. Un des principaux est le *dosage de l'α-fœtoprotéine* (AFP). La concentration d'AFP, normalement produite par le foie du fœtus, atteint un pic vers la 14e semaine et l'AFP passe alors dans la circulation maternelle *via* le placenta. La concentration en AFP dans le sang maternel augmente pendant le 2e trimestre puis diminue progressivement à partir de la 30e semaine de gestation. Une augmentation du taux d'AFP dans le liquide amniotique et dans le sang maternel peut être le témoin de certaines malformations (anomalies de développement du tube neural, omphalocèle, laparoschisis, exstrophie vésicale, maladie des brides amniotiques, tératome sacrococcygien, atrésie intestinale). Une diminution de concentration s'observe au contraire en cas de trisomie 21, de trisomie 18, d'anomalies des chromosomes sexuels et de triploïdie. La mesure des concentrations en AFP associée à la mesure de marqueurs du 2e trimestre (hormone chorionique gonadotrophique [hCG], inhibine A, œstriol non conjugué) peut contribuer à augmenter le taux de détection des malformations chez le fœtus.

● Amniocentèse

Le prélèvement de liquide amniotique (de 20 à 30 mL) est effectué par ponction à l'aiguille, à travers la paroi abdominale et la paroi utérine, sous contrôle échographique (Fig. 9.8A). Il n'est généralement possible qu'à partir de la 14e semaine, la quantité de liquide amniotique étant insuffisante avant cette date pour qu'il soit fait sans risque de blessure du fœtus. Dans ces conditions, le risque de perte du fœtus est de 1 sur 300 à 500, et ce risque est encore moindre dans des centres spécialisés.

L'analyse biochimique du liquide comporte entre autres le dosage de l'AFP et de l'acétylcholinestérase. La culture des cellules fœtales présentes dans le liquide amniotique permet différentes analyses génétiques en particulier l'examen du caryotype (voir chapitre 2). Néanmoins, les cellules récoltées se divisent lentement, nécessitant leur mise en culture avec des mitogènes, et le résultat de l'analyse peut demander un délai de 8 à 15 jours. La culture des cellules fœtales présentes dans le liquide amniotique permet le dépistage de la plupart des anomalies chromosomiques majeures telles que translocations, cassures, trisomie et monosomie. Des colorations spéciales associées aux techniques de bandes en haute résolution sont utilisées à cet effet (voir chapitre 2, p. 29). De plus, les nouvelles méthodes de biologie moléculaire parmi lesquelles la réaction de polymérisation en chaîne (PCR, *polymerase chain reaction*, qui permet d'obtenir un grand nombre de copies d'une séquence d'ADN en quantité initiale faible) et différents tests d'analyse du génome augmentent les possibilités de détection des anomalies géniques et leur précision (voir chapitre 2, p. 29).

● Ponction de villosités choriales (PVC ; biopsie de trophoblaste ou choriocentèse)

Le prélèvement est effectué par ponction du placenta par voie transabdominale ou transvaginale et aspiration de 5 à 30 mg de villosités choriales. Un examen cytologique direct immédiat est possible mais l'interprétation des résultats est délicate en raison de la fréquence des anomalies chromosomiques présentes dans un placenta normal. Plus fiable est la mise en culture des cellules fœtales de l'axe mésenchymateux obtenues après destruction par trypsinisation de la coque trophoblastique externe. Les cellules sont abondantes, et la durée de culture nécessaire pour permettre l'analyse génétique n'est que de 2 à 3 jours. Le résultat est très rapide par rapport à l'amniocentèse, le risque de fausse couche est de même intensité qu'avec une amniocentèse entre des mains expérimentées. On a signalé néanmoins qu'une choriocentèse pourrait entraîner une augmentation du risque d'anomalies des membres, en particulier des doigts.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

À l'exception de l'échographie, ces techniques ne sont pas de routine. Aux États-Unis, depuis 2007, le Collège américain des obstétriciens et gynécologues recommande qu'amniocentèse et biopsie choriale soient accessibles à toute femme, quel que soit son âge, pour la recherche d'aneuploïdie.

En France, ces examens sont proposés et pris en charge lorsque sont présents un ou plusieurs facteurs de risques en particulier :

- âge maternel supérieur à 38 ans ;
- contexte familial d'anomalie chromosomique ou de pathologie génétique transmissible ;
- anomalie décelée à l'échographie (dont clarté nucale) ou au dosage de marqueurs sériques (en particulier risque de trisomie 21).

THÉRAPIE FŒTALE

Transfusion fœtale

En cas d'anémie liée à une incompatibilité sanguine fœtomaternelle ou à toute autre cause, il est possible de réaliser une transfusion sanguine chez le fœtus. Sous contrôle échographique, une aiguille est introduite dans la veine ombilicale au niveau du cordon et le sang peut être transfusé directement au fœtus.

Traitements médicaux chez le fœtus

Des traitements pour des infections, des troubles du rythme cardiaque, des dysfonctionnements thyroïdiens et diverses autres affections peuvent être administrés à la mère et atteindre le fœtus par voie transplacentaire. En cas de nécessité, il est possible d'administrer directement au fœtus un traitement médicamenteux par injection intramusculaire au niveau de la fesse ou par injection dans la veine ombilicale.

Chirurgie fœtale

Les progrès de l'échographie et des techniques chirurgicales ont rendu possible des interventions chirurgicales sur le fœtus. Cette chirurgie n'est toutefois possible que dans des centres très spécialisés disposant d'équipes entraînées et ne trouve ses indications qu'en l'absence d'alternative raisonnable en raison des risques pour le fœtus, pour la mère, et pour les grossesses ultérieures. Les résultats sont encourageants pour la mise en place de systèmes de drainage liquidien de cavités ou d'organes, comme au niveau de la vessie pour des valves de l'urètre (à condition d'intervenir avant le stade d'atteinte fonctionnelle du rein). La chirurgie en dehors de l'utérus, où l'utérus est ouvert et le fœtus opéré directement, a pu être pratiquée pour le traitement de hernies diaphragmatiques, l'ablation de kystes pulmonaires et, d'une façon générale, de malformations incompatibles avec la survie sans traitement. Récemment, des interventions chez le fœtus sont devenues réalisables pour certaines malformations cardiaques. L'indication est controversée dans les grosses malformations du système nerveux car la chirurgie n'améliore pas le déficit neurologique. Elle se justifie pour le *spina bifida*, sous certaines conditions (voir chapitre 18, p. 375). Toutes ces approches sont considérées à ce jour comme expérimentales et à haut risque et doivent faire l'objet d'évaluations cliniques pour déterminer leur efficacité.

Transplantation de cellules souches et thérapie génique

Le fœtus étant dépourvu de défenses immunitaires jusqu'à la 18e semaine de gestation, il est concevable durant cette période de réaliser une transplantation de tissus ou de cellules sans risque de rejet. Les recherches en thérapie génique sont actuellement focalisées sur l'utilisation de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement des déficits immunitaires et des anomalies hématologiques. D'autres recherches portent sur les maladies métaboliques héréditaires (maladie de TaySachs, mucoviscidose).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

RÉSUMÉ

Un grand nombre d'agents tératogènes très divers (Tab. 9.1) et de facteurs génétiques ont été identifiés à l'origine de *malformations congénitales chez 3 % environ des enfants nés vivants*. Ces agents responsables de malformations peuvent être des virus, tels les virus de la rubéole, le cytomégalovirus et Zika, les radiations, des médicaments comme la thalidomide, l'aminoptérine, des anticonvulsivants, des antipsychotiques, des anxiolytiques, l'isotrétinoïne, différentes drogues, dont l'alcool, des hormones comme le diéthylstilbœstrol, le diabète maternel. Les effets des tératogènes dépendent du *génotype maternel et fœtal*, du *stade du développement* auquel survient l'exposition, de la *dose* et de la *durée de l'exposition* à l'agent. La plupart des grandes malformations se produisent au cours de la *période de l'organogenèse* (*période tératogène, de la 3e à la 8e semaine du développement*) (Fig. 9.2), mais elles peuvent se produire avant ou après. Le fœtus est aussi vulnérable et aucune période de la gestation n'est totalement exempte de risque.

La *prévention* d'un grand nombre d'anomalies est possible. Elle requiert une information et une sensibilisation des praticiens et de leurs patientes sur les risques encourus par les femmes en âge de procréer, y compris *avant la conception*.

De nombreuses techniques sont utilisées pour surveiller la croissance et le développement du fœtus. L'*échographie* permet de déterminer avec précision l'âge fœtal, d'évaluer les paramètres de la croissance fœtale et de détecter de nombreuses malformations. Les *marqueurs sériques maternels*, comme l'*α-fœtoprotéine*, peuvent faire suspecter l'existence d'un défaut de fermeture du tube neural ou d'autres anomalies. L'association de dosages sanguins et d'échographies pour la recherche *d'anomalies de la clarté nucale* constitue une façon d'orienter un diagnostic vers un risque de trisomie 21 ou d'autres anomalies chromosomiques. L'*amniocentèse* permet le prélèvement de liquide amniotique par ponction à l'aiguille. Celui-ci peut être analysé biochimiquement et permet d'obtenir des cellules pour culture et analyse génétique. La *biopsie des villosités choriales* permet d'aspirer un échantillon de tissu provenant directement du placenta et, donc d'obtenir aussi des cellules du fœtus pour des analyses génétiques. Les deux dernières techniques comportent un pourcentage de risque pour le fœtus. Elles sont en principe réservées aux grossesses dites à risque : âge maternel supérieur à 38 ans, antécédent d'anomalies chromosomiques lors d'une grossesse antérieure ou chez les parents, mère porteuse d'une maladie liée au sexe, anomalies de fermeture du tube neural, etc. Néanmoins, la diminution du risque lié à ces protocoles favorise leur diffusion plus large.

L'évolution de la médecine moderne est aussi marquée par le fait que le fœtus est devenu un patient accessible à certaines thérapies comme la transfusion ou l'administration de médicaments, la chirurgie fœtale ou la thérapie génique.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

QUESTIONS PRATIQUES

1 • Une amniocentèse révèle un taux élevé d'α-fœtoprotéine. Quels sont les principaux diagnostics à évoquer et comment poser un diagnostic de certitude ?

2 • Une femme de 40 ans est enceinte de 8 semaines. Quels sont les examens qui permettent d'éliminer une trisomie 21 ? Quels sont les avantages et les risques de chaque technique ?

3 • Pourquoi est-il important de déterminer l'état du fœtus dès la période prénatale ? Quels sont les facteurs maternels et familiaux susceptibles de vous alerter sur l'état de santé de l'enfant avant sa naissance ?

4 • Quels sont les facteurs qui conditionnent l'action d'un agent tératogène ?

5 • Une jeune femme à la 3e semaine d'une grossesse fait une fièvre à 41 °C et refuse les médicaments car elle craint qu'ils soient nocifs pour l'enfant. A-t-elle raison ?

6 • Une jeune femme qui va fonder une famille demande conseil au sujet de l'acide folique et d'autres vitamines. Doit-elle en prendre et, si oui, quand et combien ?

7 • Une jeune femme diabétique insulinodépendante désire fonder une famille et s'interroge sur le risque pour l'enfant à venir. Ses inquiétudes sont-elles justifiées, et quels conseils lui donneriez-vous ?

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

PARTIE 2

ORGANOGENÈSE

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 10

Squelette axial

Le squelette axial comprend le crâne, la colonne vertébrale, les côtes et le sternum. L'appareil squelettique se développe à partir du *mésoblaste para-axial* et du mésoblaste *latéral* (*somatopleure*), ainsi que des *crêtes neurales*. Le mésoblaste para-axial constitue une *série de masses segmentées* de part et d'autre du tube neural, les *somitomères* dans la région céphalique et les *somites*, de la région occipitale à la région caudale. Les somites se différencient en une portion ventromédiale, le *sclérotome* et une portion dorsolatérale, le *dermomyotome*. À la fin de la 4e semaine, les cellules du sclérotome prennent un aspect polymorphe et forment un tissu lâche, sous forme de *mésenchyme* ou tissu conjonctif embryonnaire (Fig. 10.1). Ces cellules mésenchymateuses peuvent migrer et se différencier selon différentes modalités. Elles peuvent devenir des fibroblastes, des chondroblastes ou des *ostéoblastes* (*cellules osseuses primitives*).

Les potentialités ossificatrices du mésenchyme ne sont pas limitées aux cellules du sclérotome ; elles sont présentes également dans la somatopleure, qui contribue à la formation des ceintures pelvienne et scapulaire, des os longs des membres et du sternum (voir p. 186). Les cellules des crêtes neurales dans la région céphalique se différencient aussi en cellules mésenchymateuses et participent à la formation des os de la face et du crâne, tandis que les somites et somitomères occipitaux forment la plus grande partie de la voûte et de la base du crâne. Pour certains os, tels les os plats du crâne, la différenciation du mésenchyme en

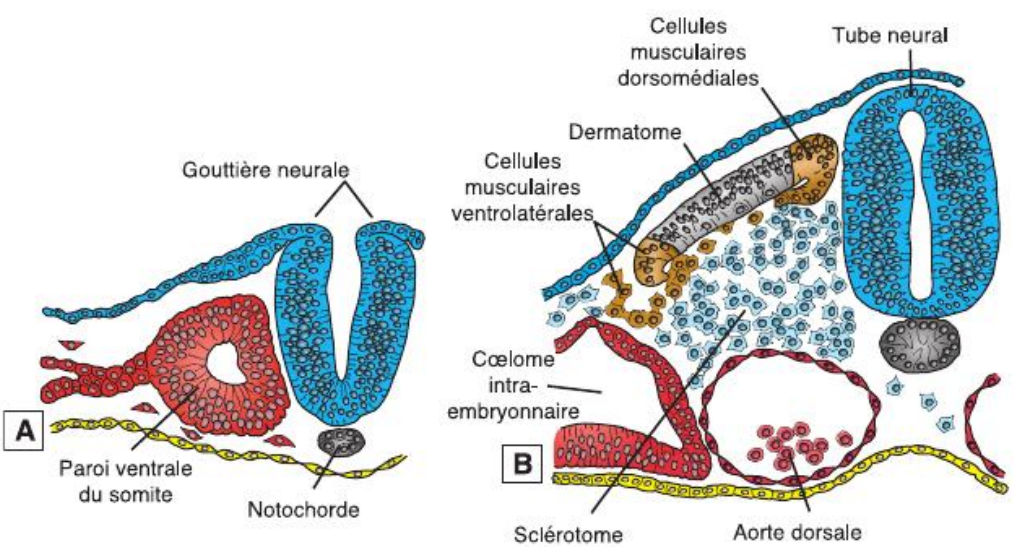


Figure 10.1 / Développement du somite. **A.** Le mésoblaste para-axial est organisé sous forme de somites dont les cellules sont disposées autour d'une petite cavité. **B.** Au cours de la différenciation ultérieure, les cellules de la partie ventromédiale du somite perdent leur disposition épithéliale et deviennent mésenchymateuses. Elles forment alors le *sclérotome*. Les cellules des régions ventrolatérale et dorsomédiale donneront les cellules musculaires et migreront au voisinage du dermatome pour former le myotome.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

tissu osseux est directe : c'est l'*ossification de membrane* (*membraneuse*) (Fig. 10.2). Pour la grande majorité des os, la différenciation des cellules mésenchymateuses passe par un premier stade constitué d'une *maquette de cartilage hyalin*, qui s'ossifie secondairement par *ossification endochondrale* (Fig. 10.3). Les paragraphes qui suivent décrivent le développement des principaux éléments du squelette axial et quelques anomalies de ce développement.

CRÂNE

On distingue au niveau du crâne, le *neurocrâne*, qui forme un ensemble osseux protecteur autour du cerveau, et le *viscérocrâne*, qui donne naissance au squelette de la face.

● Neurocrâne

Le neurocrâne peut être commodément décrit en deux parties :

- la voûte crânienne constituée d'*os plats* produits par ossification de membrane, qui entourent le cerveau ;
- la base du crâne, ou *chondrocrâne*, constitué par ossification endochondrale à partir de maquettes *cartilagineuses*.

Neurocrâne membraneux

La voûte du crâne (toit et parties latérales de la boîte crânienne) se développe par ossification de membrane à partir des crêtes neurales ainsi qu'à partir d'éléments provenant du mésoblaste paraxial comme indiqué dans la figure 10.4. Le mésenchyme issu de ces deux territoires est le siège d'une *ossification de membrane*. Les os plats qui se forment dans ce mésenchyme sont caractérisés par la formation de *spicules osseux*, en paquets d'épingles, qui se développent progressivement de façon radiaire, des points d'ossification primaires vers la périphérie (Fig. 10.2). La croissance de ces os de membrane, au cours de la vie fœtale et postnatale, se fait par apposition de nouvelles couches à la surface extérieure et résorption ostéoclastique simultanée à l'intérieur.

Crâne du nouveau-né

À la naissance, les os plats du crâne sont séparés les uns des autres par d'étroites zones de tissu conjonctif : les *sutures*. Aux points de confluence de plus de deux os, les sutures sont larges et correspondent aux *fontanelles* (Fig. 10.5). La principale est la *fontanelle antérieure*, qui se trouve au point de rencontre des deux os frontaux et des deux os pariétaux. Les sutures et les fontanelles

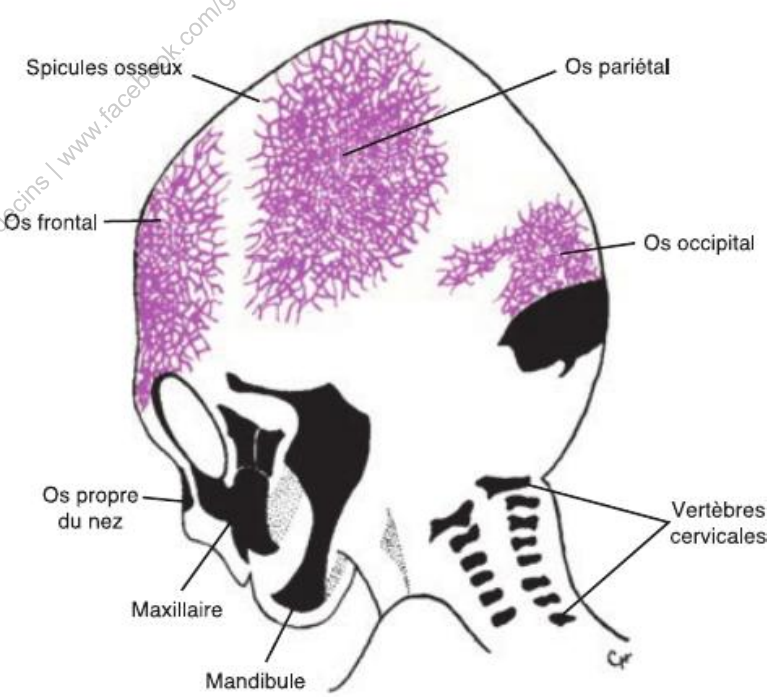


Figure 10.2 / Les os du crâne chez un fœtus de 3 mois : remarquer la prolifération des spicules osseux à partir des points d'ossification primaire des os plats.

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |
| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |
facebook.com/LeTresorDesMedecins

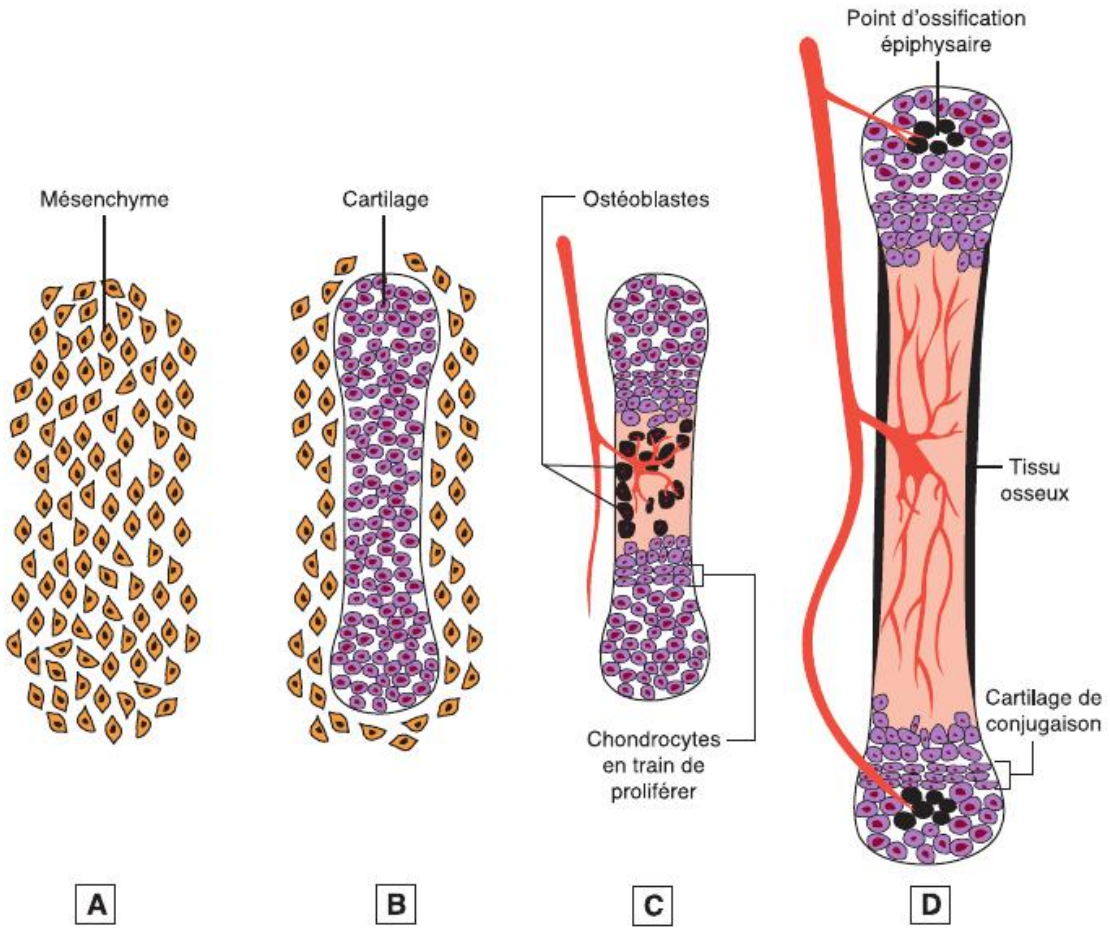


Figure 10.3 / Ossification endochondrale. **A.** Condensation et différenciation des cellules mésenchymateuses en chondrocytes. **B.** Maquette cartilagineuse formée par les chondrocytes. **C. et D.** Pénétration des vaisseaux sanguins au centre de la maquette, entraînant un apport d'ostéoblastes (en noir) et une limitation de la zone de prolifération des chondrocytes aux seules extrémités épiphysaires. Les chondrocytes de la région diaphysaire sont détruits par hypertrophie et apoptose et contribuent à la minéralisation de la matrice environnnante. Les ostéoblastes se fixent sur la matrice minéralisée et produisent la matrice osseuse. Par la suite, les vaisseaux pénètrent dans les épiphyses et y apportent les ostéoblastes qui vont constituer les points d'ossification épiphysaires (secondaires). La croissance osseuse se poursuit par la prolifération des chondrocytes au niveau des cartilages de conjugaison qui persistent à la jonction diaphysoépiphysaire.

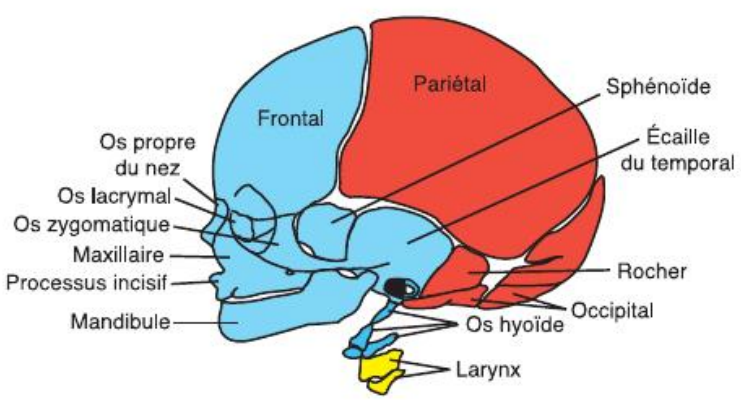


Figure 10.4 / Squelette du crâne et de la face. Le mésenchyme de ces éléments dérive des crêtes neurales (en bleu), du mésoblaste latéral (en jaune) et du mésoblaste para-axial (somitomères et somites) (en rouge).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

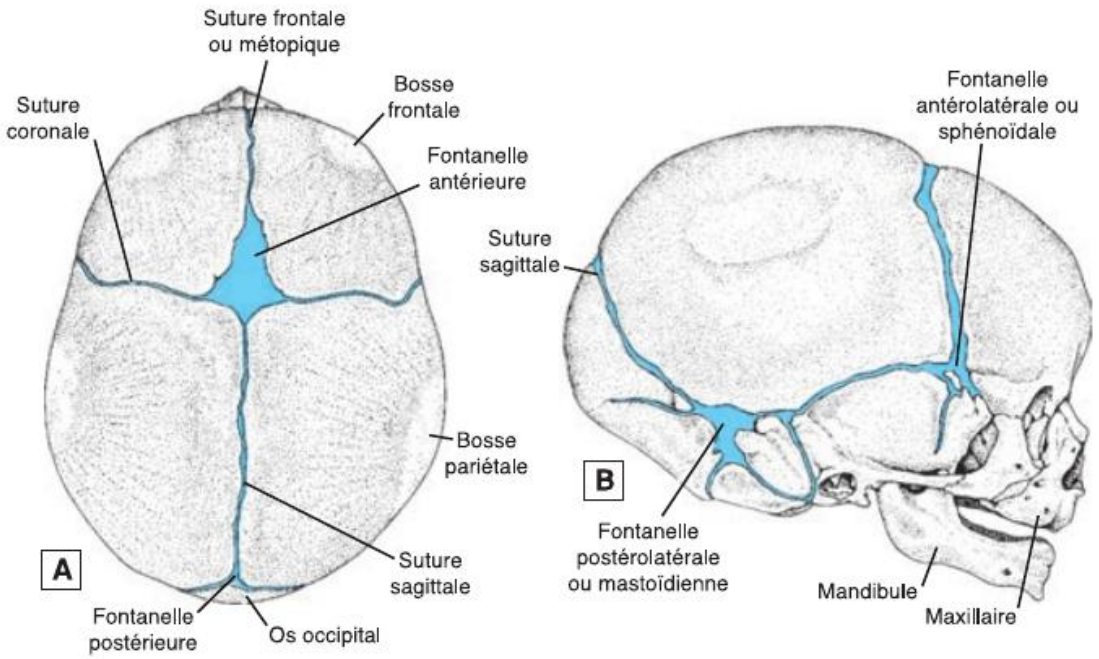


Figure 10.5 / Crâne de nouveau-né, vu de dessus (**A**) et par sa face latérale droite (**B**). Remarquer les fontanelles antérieure et postérieure et les sutures. La fontanelle postérieure se ferme vers l'âge de 3 mois après la naissance ; la fontanelle antérieure vers le milieu de la 2e année. De nombreuses sutures disparaissent à l'âge adulte.

permettent aux os du crâne de se déplacer et de se chevaucher au cours de l'accouchement. Peu après la naissance, les os reviennent à leur emplacement primitif et le crâne reprend sa forme élargie et arrondie. Les dimensions de la voûte du crâne sont très importantes par rapport à celles de la face (Fig. 10.5B).

Les fontanelles ainsi que plusieurs sutures demeurent sous une forme membraneuse longtemps après la naissance, ce qui permet aux os de la voûte du crâne de continuer à se développer après la naissance pour s'adapter à la croissance post-natale du cerveau. Entre 5 et 7 ans, la capacité crânienne de l'enfant a pratiquement atteint son stade définitif, mais quelques sutures restent non soudées jusqu'à l'âge adulte. Au cours des premières années après la naissance, la palpation de la fontanelle antérieure donne des renseignements importants sur l'évolution de l'ossification du crâne et sur la pression intracrânienne. La fontanelle postérieure se ferme vers l'âge de 1 ou 2 mois ; la fontanelle antérieure vers le milieu de la 2e année.

Neurocrâne cartilagineux ou chondrocrâne

Cette partie du crâne est initialement constituée d'éléments cartilagineux séparés. En avant de l'extrémité antérieure de la notochorde, qui se termine au centre de la selle turcique, au niveau de l'hypophyse, ces cartilages proviennent des cellules des crêtes neurales. Ils constituent le *chondrocrâne préchordal*. Plus en arrière, ils proviennent des sclérotomes occipitaux issus du mésoblaste para-axial : c'est le *chondrocrâne chordal*. Ces cartilages vont par la suite fusionner et subir une ossification endochondrale pour former la base du crâne (Fig. 10.3 et 10.6).

● Viscérocrâne

Le viscérocrâne, qui constitue les os de la face, est principalement formé à partir des axes cartilagineux des deux premiers arcs branchiaux (voir chapitre 17). Le premier arc, ou *arc mandibulaire*, donne naissance à une partie ventrale, le *processus mandibulaire* qui contient le *cartilage de Meckel*, et à une partie dorsale, le *processus maxillaire*, qui s'étend jusqu'en arrière de la région oculaire, et donne naissance au *maxillaire supérieur*, à l'*os zygomatique* et à une partie de l'*os temporal* (Fig. 10.7). Dans la partie ventrale, le mésenchyme autour du *cartilage de Meckel* se condense et donne naissance, par ossification membraneuse, à la *mandibule*. Le cartilage de Meckel disparaîtra sauf dans le territoire

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

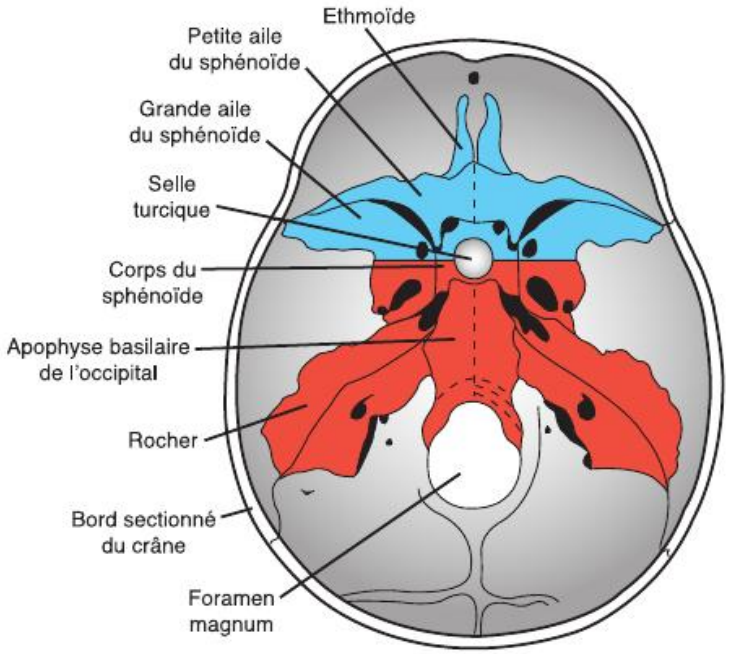


Figure 10.6 / Vue dorsale du chondrocrâne (ou base du crâne) chez un adulte montrant les os formés par ossification endochondrale. Les os qui se forment en avant de la partie médiane de la selle turcique naissent des crêtes neurales et constituent le chondrocrâne préchordal (en bleu). Ceux formant la partie postérieure de ce territoire naissent du mésoblaste para-axial (chondrocrâne chordal) (rouge).

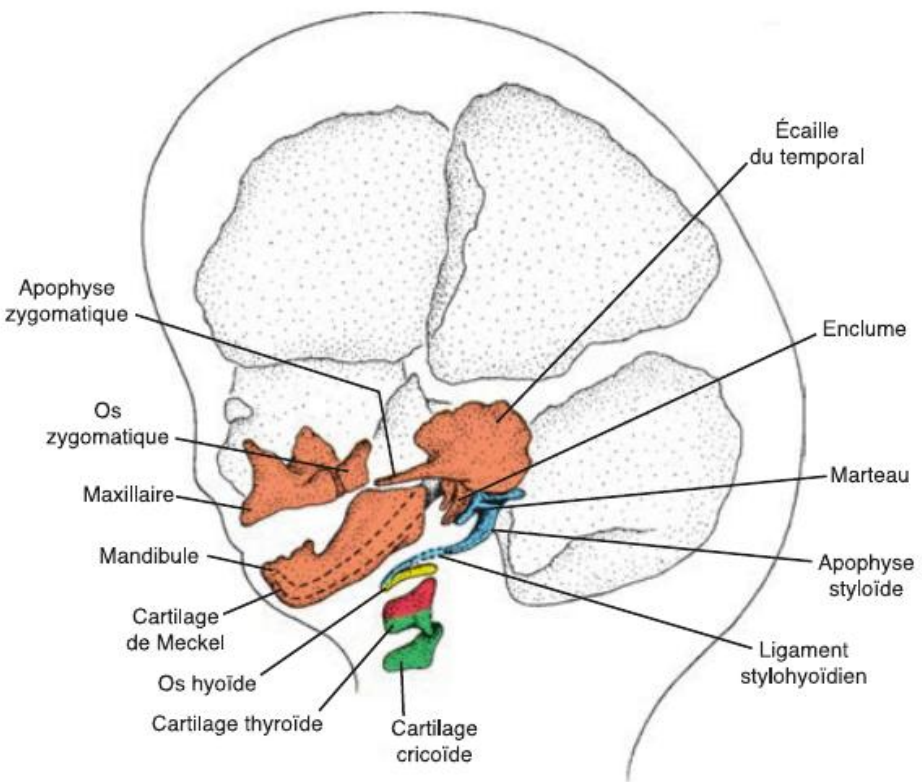


Figure 10.7 / Vue latérale de la région cervicocéphalique d'un fœtus montrant les dérivés des cartilages branchiaux participant à la formation des os de la face.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

du ligament *sphénomandibulaire*. L'extrémité dorsale du processus mandibulaire, donnera naissance avec le second arc branchial, à l'*étrier*, au *marteau* et à l'*enclume* (Fig. 10.7). L'ossification de ces osselets cartilagineux commence au 4e mois. Ce sont les premiers os à terminer leur ossification chez le fœtus. Le mésenchyme qui va former les os de la face provient des crêtes neurales, et donnera également naissance aux os propres du nez, à l'os lacrymal et à une partie de l'os frontal (Fig. 10.4).

Initialement, les dimensions de la face sont petites par rapport à celles du neurocrâne. Cela est dû à la quasi-absence de sinus maxillaires et à la petite taille des os, en particulier des maxillaires. L'apparition des bourgeons des dents et le développement des sinus maxillaires font perdre à la face son aspect poupon caractéristique.

Applications cliniques

Malformations craniofaciales et dysplasies squelettiques

Cellules des crêtes neurales

Le squelette de la face et de la majeure partie du crâne provient des cellules des crêtes neurales, originaires du neurectoblaste. Au cours de leur migration, ces cellules constituent des cibles exposées aux agents tératogènes et les malformations craniofaciales qui résultent de cette exposition sont fréquentes (voir chapitre 17).

Cranioschisis

L'aplasie de la voûte crânienne constitue dans sa forme totale le *cranioschisis*. Le parenchyme cérébral baigne dans le liquide amniotique et dégénère (*anencéphalie*). La malformation est due à l'absence de fermeture du neuropore antérieur (Fig. 10.8A). Ces enfants ne sont pas viables en raison de la gravité des malformations du cerveau et du crâne. Plus fréquentes sont les aplasies plus localisées livrant passage à des hernies de tissu méningé ou cérébral

Figure 10.8 / **A.** Fœtus présentant une anencéphalie : les berges de la gouttière neurale ne se sont pas fermées dans la région crâniale et le neuropore antérieur demeure ouvert. Le crâne ne s'est pas formé et le tissu cérébral a dégénéré. **B.** Fœtus présentant un méningocèle. Cette malformation est assez fréquente et peut être opérée avec succès.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

(*méningocèle* et *méningo-encéphalocèle*) (Fig. 10.8B). Elles peuvent être curables dans certains cas. Les séquelles neurologiques dépendent de l'étendue et de la nature des lésions cérébrales.

Craniosynostoses

Une autre catégorie importante d'anomalies crâniennes est constituée par la fermeture prématurée d'une ou de plusieurs sutures, déterminant une *craniosynostose* ou *cranioténose* (1 cas sur 2 500 naissances, correspondant à *plus de 100 syndromes génétiques* différents). Les mécanismes de régulation de la croissance des sutures et de leur fermeture ne sont pas complètement compris, mais impliquent certainement des interactions entre crêtes neurales et mésoblaste. Ainsi les cellules des crêtes neurales forment l'os frontal alors que les cellules du mésoblaste para-axial constituent l'os pariétal et le mésenchyme des sutures coronales. Les cellules des crêtes neurales migrent entre les os pariétaux et forment la première partie de la suture sagittale. Les signaux moléculaires impliqués dans ces mécanismes, au niveau de ces sutures, régulent la prolifération et la différenciation cellulaire. Ainsi, le gène *EFNB1* code pour éphrine B1, qui une fois associée à ses récepteurs provoque une « répulsion cellulaire mutuelle », une espèce de mécanisme anti-adhésion qui est important pour prévenir une fermeture prématurée des sutures. Les mutations perte de fonction de *ENFB1* provoquent le *syndrome cranio-fronto-nasal*, caractérisé par une synostose des sutures coronales et un hypertélorisme. La prolifération des cellules des crêtes neurales au niveau de l'os frontal est régulée en partie par les facteurs de transcription *MSX2* et *TWIST1* qui agissent synergiquement par des voies parallèles. Des mutations de *MSX2* sont responsables de la *craniosynostose de type Boston* qui affecte de nombreuses sutures, alors que des mutations de *TWIST1* provoquent le *syndrome de Saethre-Chotzen* caractérisé par une synostose des sutures coronales et une polydactylie.

Les *facteurs de croissance fibroblastiques* (FGF, *fibroblast growth factors*) et leurs récepteurs (FGFR, *fibroblast growth factor receptors*) jouent un rôle majeur dans le développement du squelette. Les membres de la famille du FGF et de leurs récepteurs sont nombreux. Leur action conjointe assure la régulation des phénomènes de multiplication, de différenciation et de migration cellulaire. Les signaux sont médiés par des récepteurs *transmembranaires de type tyrosine kinase*. Ces récepteurs comprennent chacun trois domaines extracellulaires de type immunoglobuline, un segment transmembranaire et un domaine cytoplasmique tyrosine kinase. Les ébauches pré-osseuses et précartilagineuses des structures craniofaciales coexpriment FGFR1 et FGFR2 ; les cartilages de conjugaison des os longs ainsi que l'os occipital expriment FGFR3. En général, FGFR2 favorise la prolifération et FGFR1 initie la différenciation ostéogénique. Le rôle de FGFR3 n'est pas clair. Un lien a été établi entre des mutations de ces récepteurs, souvent la simple substitution d'un acide aminé, et certaines formes de *craniosynostose* (FGFR1, FGFR2 et FGFR3) et de *dysplasie squelettique* (FGFR3) (Tab. 10.1).

La forme du crâne anormal dépend des conditions dans lesquelles les sutures se ferment prématurément. Une fermeture précoce des sutures sagittales (57 % des cas) provoque une expansion du crâne en direction frontale et occipitale de manière telle que le crâne devient long et étroit (*scaphocéphalie*) (Fig. 10.9). Une fermeture prématurée des sutures coronales (20 à 25 %) donne un crâne court (*brachycéphalie*) (Fig. 10.10A). Si la suture coronale se ferme prématurément d'un seul côté, le résultat est un aplatissement asymétrique du crâne (*plagiocéphalie*) (Fig. 10.10B, C).

Dans la très grande majorité des cas, les craniosynostoses sont d'origine génétique (Tab. 10.1). D'autres causes existent : déficit en vitamine D, facteurs intra-utérins limitant les mouvements fœtaux (oligamnios), grossesses multiples, exposition à divers agents tératogènes dont la diphénylhydantoïne, les rétinoïdes, le valproate, le méthotrexate et le cyclophosphamide.

Achondroplasie, dysplasies squelettiques

L'*achondroplasie* est la plus fréquente des causes de nanisme (1 cas sur 20 000 nouveau-nés vivants) (Fig. 10.11A). Elle affecte essentiellement les os longs. À la brièveté des membres et des doigts s'ajoutent une dysmorphie craniofaciale (hypertrophie frontale, hypotrophie faciale), des doigts courts et des accentuations des courbures de la colonne vertébrale (Fig. 10.11B). L'affection est héréditaire, autosomique dominante ; 90 % des cas apparaissent sporadiques, dus à de nouvelles mutations.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Tableau 10.1 / Gènes associés aux malformations du squelette.

Gène	Chromosome	Anomalie	Phénotype
FGFR1	8p12	Syndrome de Pfeiffer	Craniosynostose, dysmorphie faciale, crâne en trèfle, hypertrophie des doigts et des orteils
FGFR2	10q26	Syndrome de Pfeiffer	Craniosynostose, dysmorphie faciale, crâne en trèfle, hypertrophie des doigts et des orteils
		Syndrome d'Appert	Craniosynostose, dysmorphie faciale, syndactylie des pieds et des mains
		Syndrome de Jackson-Weiss	Craniosynostose, dysmorphie faciale, malformations des pieds, mains généralement épargnées
		Syndrome de Crouzon	Craniosynostose, dysmorphie faciale, pas d'anomalie des mains et des pieds
FGFR3	4p16	Achondroplasie	Brièveté des membres, nanisme, dysmorphie faciale
		Dysplasie thanatophore type I	Incurvation et brièveté diaphysaire fémorale avec ou sans crâne en trèfle
		Dysplasie thanatophore type II	Crâne en trèfle (forme sévère), dysmorphie fémorale légère (longs fémurs)
		Hypochondroplasie	Formes mineures d'achondroplasie sans anomalie craniofaciale
MSX2	5q35	Syndrome de Boston	Craniosynostose
TWIST	7p21	Syndrome de Saethre-Chotzen	Craniosynostose, hypoplasie faciale, fente palatine, anomalies vertébrales, malformations des mains et des pieds
HOXA13		Syndrome acrogénital	Doigts courts associés à un utérus bifide ou à un hypospadias
HOXD13	2q31	Syndactylie et polydactylie	Doigts soudés, surnuméraires
TBX5	12q24.1	Anomalies des membres supérieurs et du cœur	Malformations des doigts, absence du radius, hypoplasie des os des membres, anomalie de cloisonnement du cœur, troubles de la conduction
COLIA1 et *COLIA2*		Anomalies des membres, sclérotique bleue	Raccourcissement, courbure et hypominéralisation des os longs, sclérotique bleue
FBNI (fibrilline)	15q15-21	Syndrome de Marfan	Membres et face allongés, anomalies du sternum (*pectus excavatum* et *carinatum*), dilatation et dissection de l'aorte ascendante, luxation du cristallin

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 10.9 / Craniosynostose impliquant la suture sagittale. **A.** Enfant avec une scaphocéphalie provoquée par la fermeture précoce de la suture sagittale. Noter le crâne long et étroit avec les régions frontale et occipitale proéminentes. **B. et C.** CT-scan du crâne montrant la déformation du crâne, le caractère proéminent des régions frontales et occipitales (**B**) causé par la disparition prématurée de la suture sagittale (**C**).

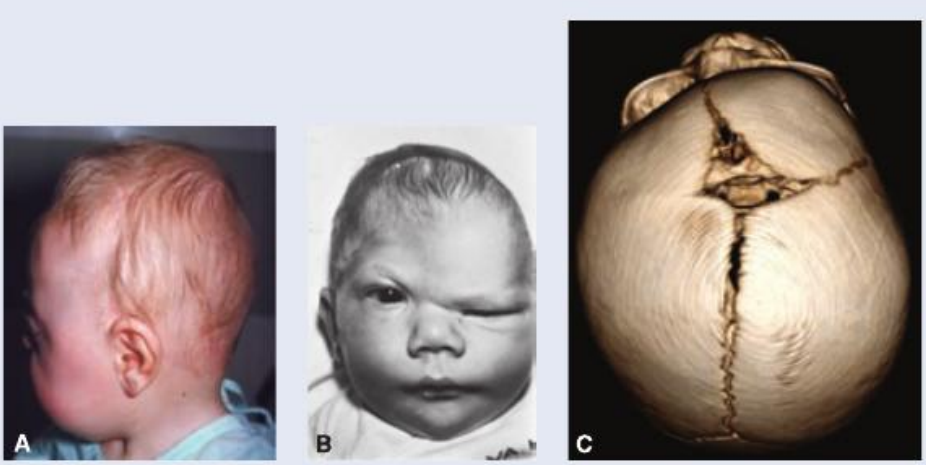


Figure 10.10 / Exemples de craniosynostoses impliquant les sutures coronales (brachycéphalie). **A.** Brachycéphalie par fermeture prématurée des deux sutures coronales. Remarquer le crâne allongé en hauteur et les régions frontale et occipitale peu développées. **B.** Plagiocéphalie due à une fermeture prématurée unilatérale d'une suture coronale. **C.** CT-scan de plagiocéphalie due à une fermeture prématurée unilatérale (à gauche) d'une suture coronale.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

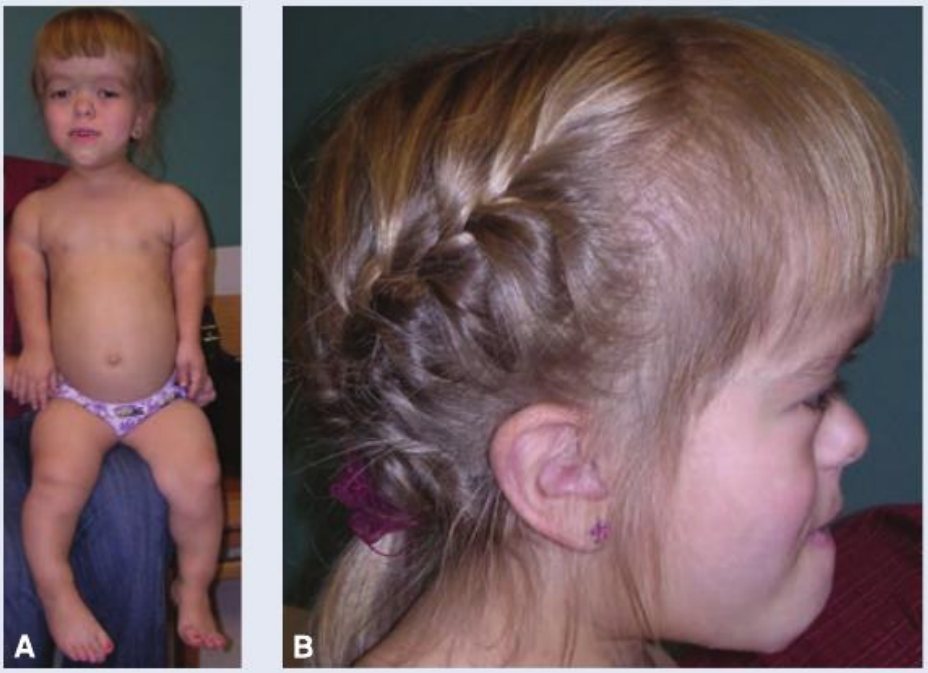


Figure 10.11 / **A.** Achondroplasie chez un enfant de 9 ans. Remarquer la grosse tête, les membres et les doigts courts, la protrusion de l'abdomen. **B.** Vue latérale de la tête de la patiente montrant un front proéminent et une hypoplasie de la partie médiane de la face.

La *dysplasie (nanisme) thanatophore* est la plus fréquente des formes létales de dysplasie squelettique (1 cas sur 40 000 naissances). Il en existe deux formes, toutes deux autosomiques dominantes. Le type I est caractérisé par une incurvation et une brièveté fémorale avec ou sans syndrome de crâne en trèfle (crâne déformé en forme de trèfle en raison de la fermeture prématurée de plusieurs sutures avant la naissance et d'une croissance anormale de la base du crâne) ; le type II est caractérisé par une craniosynostose sévère avec syndrome de crâne en trèfle avec des fémurs relativement longs mais non déformés (Fig. 10.12).

Il existe aussi une forme mineure, incomplète, d'achondroplasie, de nature également héréditaire, autosomique dominante, dite *hypochondroplasie*. Toutes ces dysplasies osseuses résultent d'un trouble de l'ossification endochondrale lié à des mutations de *FGFR3*, de sorte qu'il existe un trouble de la croissance des os longs et de la base du crâne.

Dysplasie squelettique généralisée

La *dysostose cléidocrânienne* est un exemple de dysplasie généralisé des tissus osseux et dentaires, caractérisée par une fermeture tardive des fontanelles et une hypominéralisation des sutures crâniennes qui conduisent à un agrandissement anormal des os frontal, pariétal et occipital (Fig. 10.13). D'autres parties du squelette sont concernées et en particulier les clavicules sont hypoplasiques ou manquantes.

Figure 10.12 / Enfant avec crâne en trèfle caractéristique du syndrome de dysplasie thanatophore de type II. La déformation du crâne résulte d'une croissance anormale de la base du crâne. Il existe une craniosynostose portant sur les sutures sagittale, coronale et lambdoïde par suite d'une mutation du récepteur *FGFR3*.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 10.13 / Enfant avec une dysostose cléido-crânienne et une dysplasie osseuse généralisée. Une caractéristique de ce syndrome est la fermeture tardive des fontanelles et l'hypominéralisation des sutures crâniennes, de manière telle que la tête apparaît plus large, en raison de la saillie des os frontal, pariétal et occipital. D'autres zones du squelette sont concernées et les clavicules sont souvent hypoplasiques ou absentes, comme sur ce document.

Acromégalie

L'*acromégalie*, due à un hyperpituitarisme congénital et à une sécrétion exagérée d'hormone de croissance, est caractérisée par une croissance excessive de la face, des mains et des pieds. Il existe parfois une croissance exagérée généralisée très rapide entraînant un gigantisme.

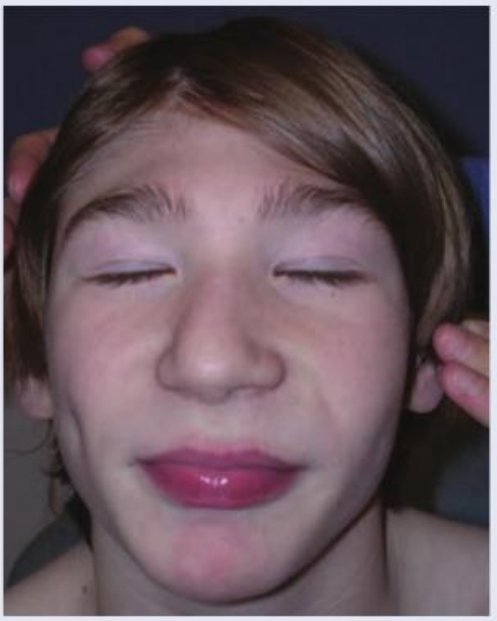


Figure 10.14 / Enfant avec une microcéphalie, secondaire à une hypoplasie cérébrale. Une des causes de cette anomalie est souvent une exposition à l'alcool *in utero*. Dans la plupart des cas, la microcéphalie est associée à un retard psychomoteur important.

Microcéphalie

La *microcéphalie* est essentiellement une malformation dans laquelle on a une hypoplasie cérébrale, et le défaut de croissance du crâne n'en est que la conséquence (Fig. 10.14). Les enfants microcéphales ont habituellement un important retard psychomoteur.

VERTÈBRES ET COLONNE VERTÉBRALE

Les vertèbres se forment à partir des sclérotomes, éléments constitutifs des somites et dérivés du mésoblaste para-axial (Fig. 10.15A). La vertèbre constituée comporte le *corps vertébral*, le *canal médullaire*, l'*arc vertébral* ainsi que les *apophyses épineuses et transverses* (Fig. 10.15B). Au cours de la 4e semaine du développement, les cellules du sclérotome migrent en direction médiale et viennent rejoindre celles du côté opposé pour entourer la moelle épinière en formation et la chorde dorsale (Fig. 10.15A). Au cours du développement, le sclérotome de chaque somite subit un processus de *resegmentation* : l'hémiportion caudale de chaque sclérotome se développe en direction de l'hémiportion crâniale du sclérotome du somite sous-jacent et fusionne avec (flèches, Fig. 10.16A, B). Ainsi chaque vertèbre se forme à cheval sur deux segments métamériques voisins, la partie caudale d'un somite et la partie crâniale du somite adjacent. En conséquence, les muscles dérivant du myotome de chaque somite sont à cheval sur deux vertèbres adjacentes à travers le disque intervertébral et peuvent ainsi participer à la mobilisation de la colonne. La régulation du processus d'organogenèse des vertèbres est sous la dépendance des gènes *HOX*.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

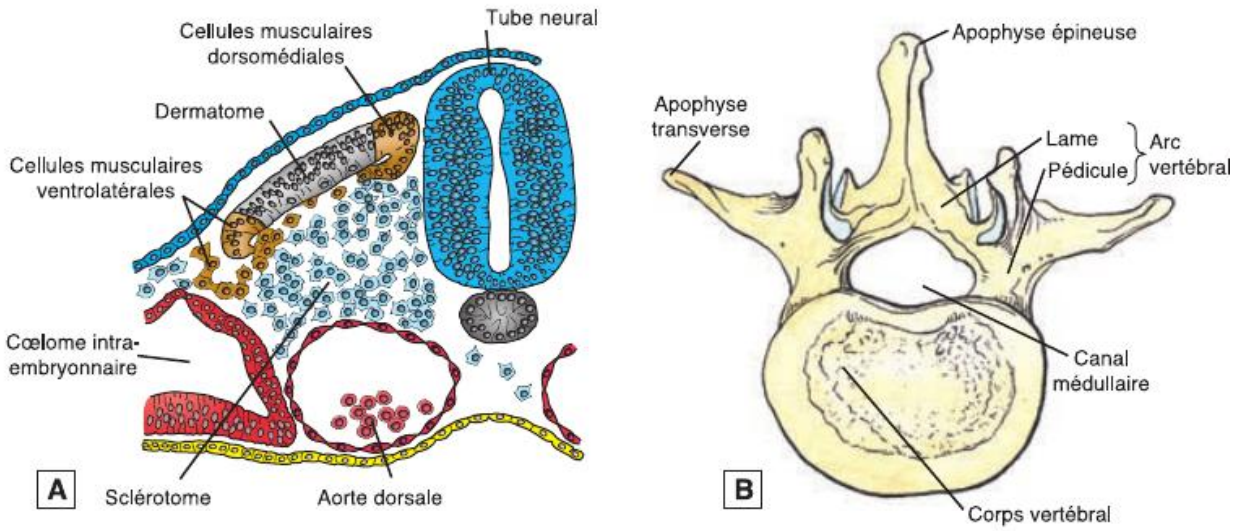


Figure 10.15 / A. Coupe transversale montrant le développement d'un somite. Les cellules du sclérotome migrent pour se positionner autour du tube neural et de la chorde dorsale pour former l'ébauche vertébrale. **B.** Les différents éléments de la vertèbre constituée.

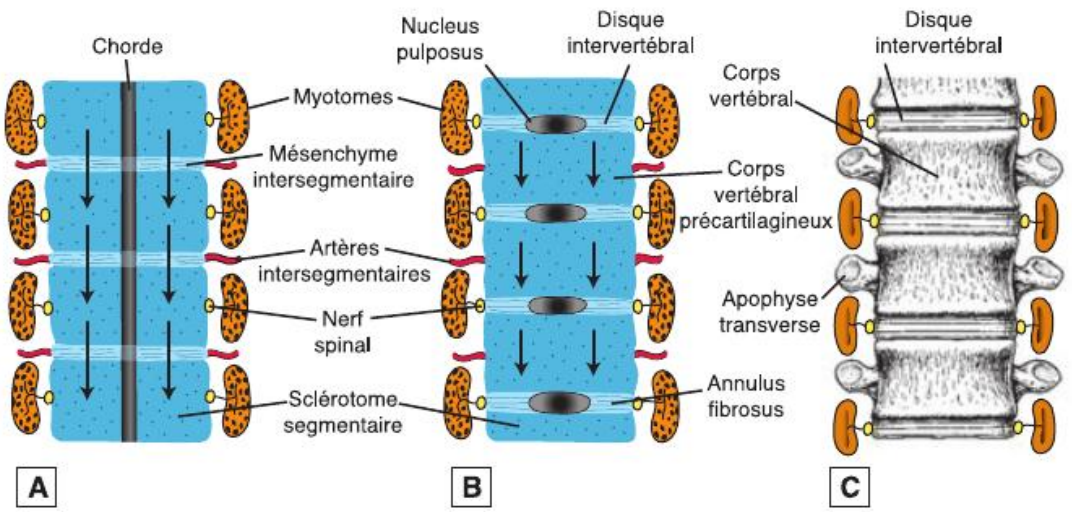


Figure 10.16 / Formation de la colonne vertébrale à différents stades du développement. **A.** À la 4e semaine du développement, les sclérotomes entourant la chorde dorsale sont séparés les uns des autres par une partie intersegmentaire moins dense. Remarquer la position des myotomes, des artères intersegmentaires et des nerfs segmentaires. **B.** La prolifération de la moitié caudale d'un sclérotome s'effectue dans le mésenchyme de l'espace intersegmentaire pour rejoindre la moitié crâniale du sclérotome sous-jacent (flèches). Remarquer l'apparition des disques intervertébraux. **C.** Les corps vertébraux sont formés de l'association des moitiés supérieure et inférieure de deux sclérotomes successifs et du tissu intersegmentaire. Les myotomes sont à cheval sur les disques intervertébraux permettant ainsi la mobilisation des vertèbres.

Les cellules mésenchymateuses situées entre les parties céphalique et caudale d'un sclérotome donné ne prolifèrent pas mais remplissent l'espace entre les deux ébauches précartilagineuses des vertèbres ; elles contribuent ainsi à former le *disque intervertébral* (Fig. 10.16B). Bien que la chorde dorsale régresse entièrement dans les corps vertébraux, elle persiste et s'élargit dans la région des disques intervertébraux. Elle subit là une dégénérescence mucoïde et forme le *nucleus pulposus*, qui va être entouré plus tard des fibres circulaires de l'*annulus fibrosus*. L'ensemble de ces deux structures constituera le *disque intervertébral* (Fig. 10.16C).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

La resegmentation des sclérotomes en vertèbres définitives explique la disposition des myotomes qui passent en pont au-dessus des disques intervertébraux, ce qui donne la faculté aux muscles dérivés de mouvoir le rachis (Fig. 10.16C). Pour la même raison, les artères intersegmentaires, d'abord situées entre les sclérotomes, croisent en définitive les corps vertébraux par leur milieu. Les nerfs rachidiens, cependant, segmentaires à l'origine, viennent cheminer près des disques intervertébraux et quittent le canal rachidien à travers les trous de conjugaison.

Quand les vertèbres se forment, deux *incurvations* de la colonne vertébrale se mettent en place : les *courbures thoracique et sacrée*. Plus tardivement apparaissent la *courbure cervicale*, au moment où l'enfant commence à tenir sa tête, et la *courbure lombaire*, qui se forme au moment de l'apprentissage de la marche.

Applications cliniques

Malformations vertébrales

La formation des sclérotomes métamérisés et leur transformation ultérieure en vertèbres définitives est un processus complexe, et il n'est pas rare que deux vertèbres successives fusionnent de façon asymétrique ou qu'une hémivertèbre soit manquante, entraînant une *scoliose* (*déviation latérale du rachis*). De même, il n'est pas rare de noter une augmentation ou une diminution du nombre de vertèbres. Un exemple caractéristique en est le *syndrome de Klippel-Feil*. Ces malades présentent une réduction en nombre des vertèbres cervicales qui sont fusionnées, créant une limitation de la mobilité, et un cou court.

Une des malformations vertébrales les plus sérieuses résulte de la fusion imparfaite ou de l'absence de fusion des arcs postérieurs. On parle de *spina bifida* qui peut concerner un ou plusieurs *arcs vertébraux*, en laissant éventuellement la moelle épinière intacte. Si l'absence de fusion vertébrale est isolée, elle est recouverte par la peau et est asymptomatique (*spina bifida occulta*). Elle peut être associée à des altérations plus ou moins profondes de la moelle épinière y compris un défaut de fermeture du tube neural (*spina bifida* avec méningocèle ou myéloméningocèle). Dans ce dernier cas, la moelle est exposée à l'extérieur. Le déficit neurologique dépend du niveau et de l'étendue de la malformation (Fig. 10.17 et chapitre 18, p. 375). La fréquence est de 1 cas sur 2 500 naissances. Une prévention est réalisable par l'administration d'acide folique à la mère avant la conception (voir chapitre 6, p. 92). Le diagnostic prénatal peut être fait par échographie et en cas d'extériorisation du tissu nerveux, l'amniocentèse montre une élévation du taux d'α-fœtoprotéine dans le liquide amniotique (pour les différents types de *spina bifida*, voir Fig. 6.7, p. 93 et Fig. 18.15).

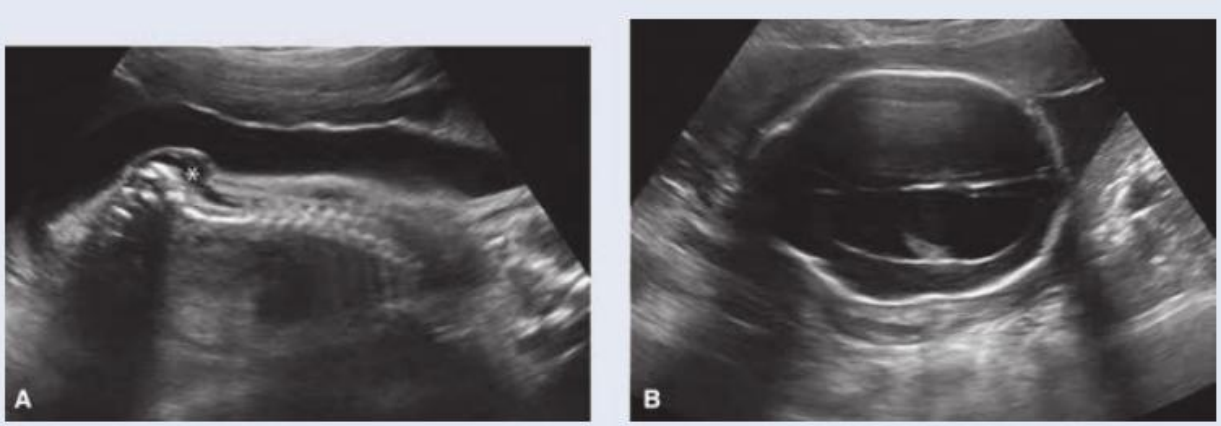


Figure 10.17 / **A.** Images échographiques de la colonne vertébrale d'un fœtus (26 semaines) atteint de *spina bifida* dans la région lombosacrée (*). **B.** Images échographiques du crâne d'un fœtus (26 semaines) atteint de *spina bifida*. En raison de la forme du crâne, cette image est appelée le « signe du citron », qui survient dans certains cas et est due à l'attraction en position caudale du cerveau qui change la forme de la tête (syndrome d'Arnold-Chiari, voir p. 375).

www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com

CÔTES ET STERNUM

La partie osseuse des côtes se forme à partir des cellules du sclérotome qui restent dans le mésoblaste para-axial et qui se développent à partir des processus latéraux des vertèbres thoraciques. Les cartilages costaux se forment à partir des cellules du sclérotome qui migrent à travers *la frontière somitique latérale* dans le mésoblaste latéral adjacent (somatopleure) (voir chapitre 11, p. 191). Le sternum se développe indépendamment des côtes dans la somatopleure au niveau de la partie ventrale de la paroi thoracique. Deux ébauches apparaissent, de part et d'autre de la ligne médiane, puis fusionnent pour former les maquettes cartilagineuses du manubrium, du corps du sternum et de l'appendice xiphoïde.

Applications cliniques

Malformations costales

Occasionnellement, des côtes surnuméraires peuvent se former dans la région lombaire ou cervicale. Les *côtes cervicales* sont présentes dans 1 % de la population et sont généralement rattachées à la 7e vertèbre cervicale. En raison de sa localisation, ce type de côte peut comprimer le plexus brachial ou l'artère sous-clavière, produisant diverses formes de perte de sensibilité dans le membre supérieur.

Malformations sternales

Les *fentes sternales* sont très rares ; elles peuvent être complètes ou concerner une extrémité du sternum. Les viscères thoraciques sont recouverts uniquement de peau et de tissus mous. L'anomalie survient quand les deux ébauches latérales ne fusionnent pas sur la ligne médiane. Des *points d'ossification hypoplasiques* et la *fusion prématurée des ébauches* peuvent survenir chez des enfants ayant des malformations cardiaques (20 à 50 %). Des points d'ossifications multiples apparaissent dans le manubrium dans 6 à 20 % des cas chez l'enfant, mais sont plus fréquents chez les enfants atteints de trisomie 21.

Le *pectus excavatum* désigne un sternum en dépression repoussé en position postérieure. Le *pectus carinatum* fait référence à un aplatissement bilatéral de la poitrine associé à un sternum projeté en avant, telle la quille d'un bateau. Ces deux anomalies pourraient provenir d'un trouble de formation de la partie ventrale de la paroi ou des cartilages costaux et du sternum.

RÉSUMÉ

Le squelette se développe à partir du mésenchyme qui dérive du mésoblaste et des crêtes neurales. Certains os, comme les os plats de la voûte crânienne, subissent une *ossification de membrane*, au cours de laquelle les cellules mésenchymateuses se transforment directement en ostéoblastes (Fig. 10.2). Pour la plupart des os, comme les os longs des membres ou de la base du crâne, le mésoblaste se condense et forme des maquettes de cartilage hyalin (Fig. 10.3). Des points d'ossification apparaissent dans ces maquettes cartilagineuses et l'ossification s'effectue progressivement par *ossification endochondrale*.

Le crâne est constitué par le *neurocrâne* et le *viscérocrâne* (face). Le neurocrâne fœtal comporte une *portion membraneuse* (qui subira une ossification de membrane) qui formera la voûte et une portion cartilagineuse (*chondrocrâne*) (qui subira une ossification endochondrale) qui formera la base du crâne. Les cellules des crêtes neurales sont à l'origine de la formation de la face, de la plus grande partie de la voûte crânienne et de la partie du chondrocrâne située en avant de l'extrémité de la chorde (chondrocrâne préchordal en avant de l'adénohypophyse). Le reste du crâne provient du mésoblaste para-axial.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Le *rachis* et les *côtes* se développent à partir des *sclérotomes* provenant des *somites*. La vertèbre définitive est constituée par la condensation de la portion caudale d'un sclérotome et sa fusion avec la moitié crânial du sclérotome sous-jacent (Fig. 10.16). Le *sternum dérive du mésoblaste de la paroi thoracique en position ventrale*.

Il existe de nombreuses malformations du squelette parmi lesquelles des malformations vertébrales (*spina bifida*), crâniennes (craniochisis, cranioténose), faciales (fentes palatines). Les grandes malformations des membres sont rares. Les agénésies radiales et les malformations des doigts sont souvent associées à d'autres malformations (*syndromes polymalformatifs*).

QUESTIONS PRATIQUES

1 • Pourquoi les sutures crâniennes sont-elles importantes ? Sont-elles concernées par certaines malformations ?

2 • Expliquez l'origine d'une scoliose par malformation vertébrale. Quels sont les gènes en cause ?

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 11

Muscles

Les muscles dérivent du mésoblaste (à l'exception de quelques muscles lisses, voir p. 194). Ils comportent les *muscles striés squelettiques*, les *muscles lisses* et le *muscle cardiaque (myocarde)*. Les muscles striés squelettiques dérivent du *mésoblaste para-axial*, dont sont issus les somites de la région occipitale à la région sacrée, et les somitomères dans la région céphalique. Les muscles lisses se différencient à partir de la *splanchnopleure* entourant l'intestin primitif et ses dérivés et à partir de l'ectoblaste (muscles pupillaires, glande mammaire et glandes sudoripares). Le muscle cardiaque dérive de la *splanchnopleure* entourant le tube cardiaque.

MUSCLES STRIÉS SQUELETTIQUES

Les muscles de la tête (voir chapitre 17) dérivent de sept *somitomères*, correspondant à des enroulements de cellules mésenchymateuses dérivant du mésoblaste para-axial (voir chapitre 6, p. 94). La musculature du squelette axial, de la paroi du tronc et des membres dérivent des *somites* (qui initialement apparaissent aussi sous forme de somitomères) et se mettent en place de la région occipitale à la région caudale. Immédiatement après la segmentation, les somitomères subissent un processus tel que les cellules s'agencent sous forme épithélioïde pour délimiter une petite cavité centrale (Fig. 11.1A). La partie ventrale de chaque somite reprend une forme mésenchymateuse et forme le *sclérotome* (Fig. 11.1B-D), à la source des futures cellules cartilagineuses et osseuses des vertèbres et des côtes. Les cellules de la région supérieure du somite forment le dermatome ainsi que deux zones de différenciation musculaire dans les zones ventrolatérale et dorsomédiale (Fig. 11.1B). Les cellules de ces deux zones migrent et prolifèrent pour former des cellules progénitrices musculaires ventrales au *dermatome*, formant ainsi le *dermomyotome* (Fig. 11.1B, C et 11.2). Certaines cellules de la région ventrolatérale migrent aussi dans le feuillet pariétal du mésoblaste latéral (Fig. 11.1B). Elles forment ainsi les *muscles infrahyoïdiens*, les *muscles de la paroi abdominale* (grands droits, oblique interne et externe, abdominal transverse) ainsi que les *muscles des membres*. Les cellules restantes du myotome forment les *muscles du dos*, de la *ceinture scapulaire* et les *muscles intercostaux* (Tab. 11.1).

On distingue au départ une zone bien définie entre chaque somite et la somatopleure du mésoblaste latéral, que l'on nomme la *frontière somitique latérale* (Fig. 11.1B). Cette frontière sépare deux domaines de mésoblaste dans l'embryon :

- le *domaine primaxial* qui comprend la région autour du tube neural et qui ne contient que des cellules somitiques (mésoblaste para-axial) ;
- le *domaine abaxial* qui correspond à la somatopleure issue du mésoblaste latéral associée à des cellules somitiques qui ont migré au-delà de la frontière somitique latérale.

Les cellules musculaires qui traversent cette frontière (issues de la partie ventrolatérale du myotome) et rentrent dans le mésoblaste latéral correspondent aux précurseurs des muscles *abaxiaux* et reçoivent une grande part de leurs signaux de différenciation du mésoblaste latéral (Fig. 11.3). Celles qui restent dans le mésoblaste

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

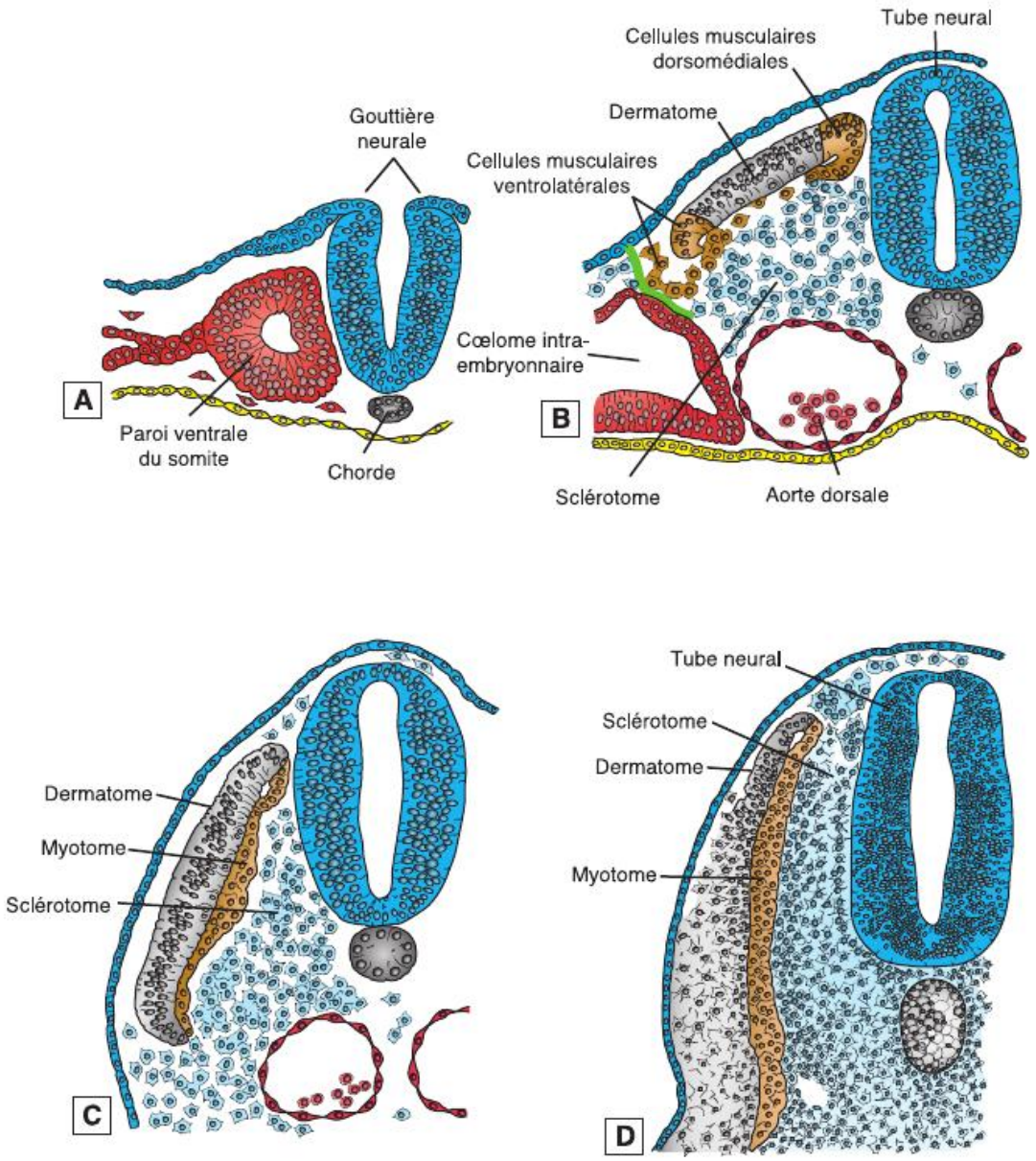


Figure 11.1 / Coupes transversales : étapes successives du développement du somite. **A.** Les cellules mésoblastiques d'aspect épithélioïde tapissent une petite cavité. **B.** Par suite de la prolifération des parois ventrale et médiale du somite, les cellules perdent leur disposition épithéliale pour migrer autour de la chorde dorsale et du tube neural. Ces cellules constituent le sclérotome, certaines migrent dans le mésoblaste latéral. Les précurseurs des cellules musculaires sont issus des régions dorsomédiale et ventrolatérale du somite. Ils migrent dans la région ventrale du dermatome pour former le dermomyotome. Les cellules de la région ventrolatérale migrent aussi dans le feuillet pariétal du mésoblaste latéral à travers la frontière somitique latérale (ligne verte). En se combinant, les cellules du somite et du mésoblaste latéral constituent l'ébauche du domaine mésoblastique abaxial, tandis que le mésoblaste primaxial contient uniquement des cellules issues du somite (mésoblaste para-axial). **C.** Ensemble, cellules du dermatome et cellules musculaires forment le dermomyotome. **D.** Le dermomyotome commence à se différencier. Les cellules du myotome contribuent aux muscles primaxiaux, et les cellules du dermatome forment le derme du dos.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

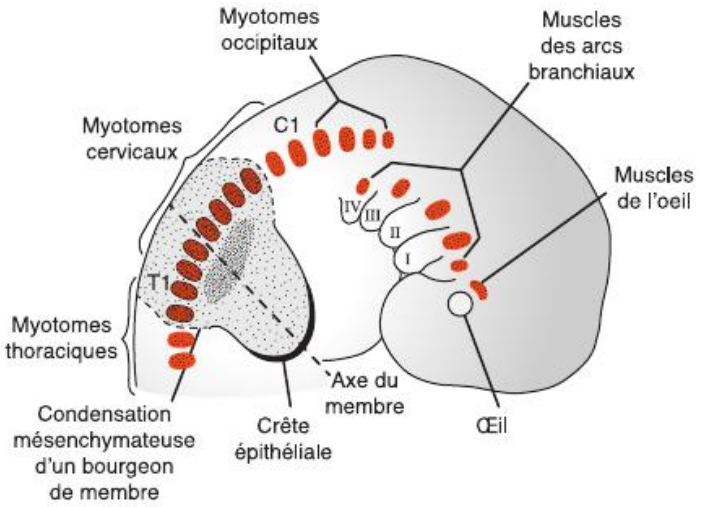


Figure 11.2 / Dessin montrant la musculature de la tête et du cou dérivée des somitomères et des myotomes qui se forment dans la région occipitale. Embryon de 7 semaines.

Tableau 11.1 / Origine des muscles dérivés des précurseurs abaxiaux et primaxiaux.

	Primaxial	Abaxial
Région cervicale	Scalènes Géniohyoïdiens Prévertébraux	Infrahyoïdiens
Région thoraco-abdominale	Intercostaux	Grand et petit pectoral Oblique externe Oblique interne Transverse de l'abdomen Muscle sternal Droit de l'abdomen Plancher pelvien
Membre supérieur	Rhomboïdes Élévateur de la capsule Grand dorsal	Muscles distaux du membre supérieur
Membre inférieur*		Tous les muscles du membre inférieur

* L'origine précise des muscles du pelvis et des membres inférieurs n'a pas été déterminée, mais la plupart, si ce n'est tous, ont une origine abaxiale.

para-axial et donc ne franchissent pas cette frontière (les cellules restantes de la partie ventrolatérale et toutes les cellules de la partie dorsomédiale) correspondent aux précurseurs des muscles *primaxiaux* et reçoivent leurs signaux de différenciation du tube neural et de la notochorde (Fig. 11.3). Dans tous les cas, *chaque myotome reçoit son innervation des nerfs spinaux dérivés du même segment que les muscles qui en dérivent*.

La frontière somitique latérale définit aussi la limite entre le derme dérivé des dermatomes dans le dos, et le derme dérivé du mésoblaste latéral au niveau de la paroi abdominale ou thoracique. Elle définit aussi un territoire frontière pour le développement des côtes tel que le composant osseux de chaque côte dérive du sclérotome primaxial, et les composants cartilagineux qui se fixent au sternum dérivent des cellules du sclérotome qui migrent au-delà de la frontière somitique (cellules de type abaxial).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

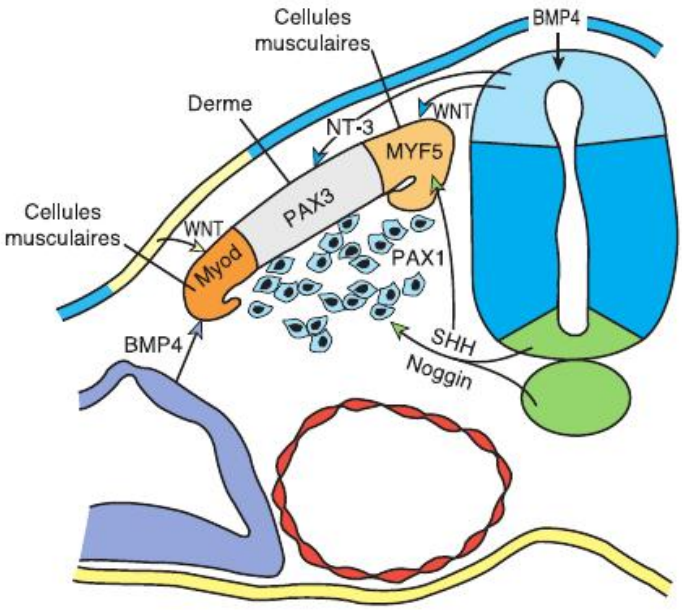


Figure 11.3 / Expression des gènes régissant la régulation de la différenciation du somite : SHH (*Sonic hedgehog*) et *noggin*, sécrétés par la notochorde et le plancher du tube neural, commandent la formation du sclérotome à partir du secteur ventral du somite, et l'expression de *PAX1* qui, à son tour, contrôle la chondrogenèse et la formation des vertèbres. Les protéines WNT associées aux faibles concentrations en SHH provenant du tube neural dorsal, activent *PAX3*, qui spécifie le dermatome. Les protéines WNT commandent également la formation, à partir du secteur dorsomédial du somite, des précurseurs des cellules musculaires, et l'expression du gène *MYF5* spécifique du muscle. L'expression de NT-3 (neurotrophine 3) par le tube neural dorsal induit la formation du derme à partir du dermatome. Un second groupe de précurseurs de cellules musculaires dérive du secteur ventrolatéral du somite sous l'influence combinée de protéines activatrices (WNT) et inhibitrices (BMP4), qui activent l'expression de *MyoD*.

INNERVATION DES MUSCLES STRIÉS SQUELETTIQUES AXIAUX

Cette *nouvelle description* du développement musculaire définie par les domaines primaxial et abaxial diffère du concept ancien d'épimères (muscles dorsaux) et d'hypomères (muscles des membres et des parois) basé sur une définition fonctionnelle de l'innervation : l'innervation des muscles de l'épimère est issue du rameau dorsal du nerf spinal, alors que celle de l'hypomère est issue du rameau ventral. Cette nouvelle description est basée sur la réelle *origine embryologique* des cellules musculaires provenant de deux populations différentes de précurseurs, les cellules abaxiales et primaxiales et non sur leur innervation. Cette description ne remet pas en cause le fait que les *muscles épaxiaux* (*au-dessus de l'axe ; muscles du dos*) *sont innervés par le rameau dorsal* alors que *les muscles hypaxiaux* (*en dessous de l'axe ; paroi abdominale et thoracique, membres*) *sont innervés par le rameau ventral* (Fig. 11.4).

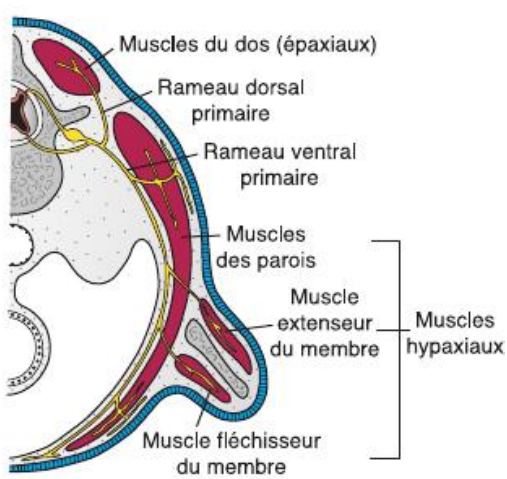


Figure 11.4 / Coupe transversale passant par l'insertion d'un bourgeon de membre montrant l'innervation de la musculature qui se met en place. Les muscles épaxiaux (muscles du dos) sont innervés par le rameau dorsal (postérieur) du nerf rachidien. Les muscles hypaxiaux (membres et paroi) sont innervés par le rameau ventral (antérieur).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

MUSCLES SQUELETTIQUES ET TENDONS

Au cours de la différenciation, les cellules musculaires primitives, ou *myoblastes*, fusionnent en longues cellules musculaires multinucléées, les fibres musculaires. Des myofibrilles vont bientôt apparaître dans leur cytoplasme et, à la fin du 3e mois, apparaîtront à leur tour les striations transversales caractéristiques de la musculature volontaire. Un processus analogue se produit dans les sept somitomères sus-jacents aux somites occipitaux. Cependant les somitomères conservent une organisation lâche, ne se séparant jamais nettement en sclérotome et dermomyotome. Les *tendons* d'insertion des muscles sur le squelette dérivent de cellules du sclérotome situées au voisinage du myotome aux bords antérieur et postérieur des somites. La régulation du développement de ces cellules dépend d'un facteur de transcription dénommé *scleraxis*.

RÉGULATION MOLÉCULAIRE DU DÉVELOPPEMENT MUSCULAIRE

Les gènes assurant la régulation du développement musculaire ont été identifiés récemment. BMP4 (la protéine morphogénétique de l'os 4) et probablement les FGF (facteurs de croissance fibroblastique) provenant du mésoblaste latéral, associés aux protéines WNT provenant de l'ectoblaste adjacent, donnent le signal aux cellules de la lèvre ventrolatérale du dermomyotome afin qu'elles expriment le gène *MyoD* spécifique du muscle (Fig. 11.3). BMP4, sécrétée aussi par les cellules ectoblastiques, induit la production des protéines WNT par la paroi dorsale du tube neural. Dans le même temps, de faibles concentrations de SHH (*Sonic hedgehog*) sécrétées par la notochorde et le plancher du tube neural atteignent les cellules de la lèvre dorsomédiale du dermomyotome. Conjointement, ces protéines induisent l'expression de *MYF5* et *MyoD* dans ces cellules (il est à noter que SHH ne joue aucun rôle dans la spécification des cellules de la lèvre ventrolatérale du dermomyotome). *Myod* et *MYF5* sont tous deux des membres de la famille des facteurs de transcription appelés *facteurs myogéniques régulateurs* (MRF). C'est ce groupe de gènes qui active les signaux du développement musculaire.

SPÉCIFICATION DES GROUPES MUSCULAIRES

Ce sont les tissus conjonctifs dans lesquels ont migré les myoblastes qui déterminent la différenciation des muscles correspondants. Dans la région céphalique, ces tissus conjonctifs dérivent des *crêtes neurales* : dans la région cervico-occipitale, ils proviennent des *somites* ; dans la paroi du tronc et dans les membres, ils sont originaires de la *somatopleure*.

MUSCLES DE LA TÊTE

Tous les muscles volontaires de la région céphalique dérivent du mésoblaste para-axial (somitomères et somites), y compris les muscles de la langue, de l'œil (sauf l'iris, qui dérive de la cupule optique ectoblastique) et les muscles des arcs branchiaux (Tab. 11.2 et Fig. 11.2). La formation des muscles de la région céphalique est sous la dépendance des tissus conjonctifs dérivés des crêtes neurales.

MUSCLES DES MEMBRES

Les premiers éléments musculaires des membres sont retrouvés à la 7e semaine sous forme d'une condensation mésenchymateuse au voisinage de la base des bourgeons (Fig. 11.2). Le mésenchyme dérive des cellules ventrolatérales des somites, dont les cellules migrent vers le bourgeon du membre pour former les muscles. Comme dans les autres régions, c'est le tissu conjonctif présent dans l'ébauche qui va déterminer la différenciation du tissu musculaire. Ce tissu conjonctif provient de la somatopleure, qui donne également naissance aux éléments osseux du membre (voir chapitre 12).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Tableau 11.2 / Origine des muscles craniofaciaux.

Origine mésoblastique	Muscles	Innervation
Somitomères 1 et 2	Droit supérieur, inférieur et interne	III (oculomoteur)
Somitomères 3	Grand oblique	IV (trochléaire)
Somitomères 4	Masticateurs	V (trijumeau)
Somitomères 5	Droit latéral	VI (abducens)
Somitomères 6	Muscle du plancher de la bouche (2e arc)	VII (facial)
Somitomères 7	Stylopharyngien	IX (glossopharyngien)
Somites 1 et 2	Muscle du larynx	X (vague)
Somites 2-5*	Muscle de la langue	XII (hypoglosse)

* Les somites 2 à 5 représentent le groupe occipital (le somite 1 régresse presque totalement).

MYOCARDE

Le muscle cardiaque se développe chez l'embryon à partir de la splanchnopleure qui entoure les cellules endothéliales du tube cardiaque. Les myoblastes développent entre eux des zones de jonction adhérentes localisées qui constitueront les *disques intercalaires*. Des myofibrilles apparaissent comme dans les muscles volontaires mais il n'y a pas de fusion des myoblastes. Au cours du développement ultérieur, on voit apparaître quelques faisceaux spécialisés de cellules musculaires où les myofibrilles sont peu nombreuses et irrégulièrement disposées. Ces faisceaux sont les *fibres de Purkinje*, qui vont former le système de conduction intracardiaque.

MUSCLES LISSES

Les muscles lisses de l'aorte dorsale et des grosses artères dérivent du mésoblaste latéral et des cellules des crêtes neurales. Au niveau des artères coronaires, ils naissent des cellules proépicardiques (voir chapitre 13) et de cellules des crêtes neurales (parties proximale). Les muscles lisses de la paroi du tube digestif et de ses dérivés se développent aux dépens de la splanchnopleure qui les entoure. Les muscles lisses de l'iris font exception. Ces muscles, le sphincter et le dilatateur de la pupille se différencieraient à partir de l'ectoblaste de la cupule optique. De même, les cellules myoépithéliales de la glande mammaire et des glandes sudoripares proviennent de l'ectoblaste.

Le *facteur de réponse sérique* (SRF) est un facteur de transcription responsable de la différenciation des cellules musculaires lisses. Son expression est stimulée par des facteurs de croissance agissant par l'intermédiaire de la voie des kinases. La *myocardine* et les *facteurs de transcription liés à la myocardine* (MRTF) agissent comme coactivateurs en potentialisant l'activité du SRF ; ainsi, ils initient la cascade d'activation des gènes responsables du développement des muscles lisses.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Applications cliniques

L'absence partielle ou totale d'un ou de plusieurs muscles est une malformation assez courante et généralement sans conséquence majeure. On peut citer les agénésies partielles ou totales du long palmaire, du dentelé antérieur et du carré fémoral. Une anomalie plus importante est le *syndrome de Poland* qui se caractérise par l'absence totale du muscle petit pectoral et partielle du muscle grand pectoral (Fig. 11.5) (1 personne sur 20 000). Le mamelon et l'aréole sont absents ou en position anormale, ce qui peut causer un préjudice esthétique en particulier chez la femme. Il y a souvent par ailleurs une syndactylie ou une brachydactylie.

L'absence totale ou partielle de la musculature abdominale a été décrite sous le nom de « *syndrome du ventre en pruneau* (*prune belly*) » (Fig. 11.6). Généralement, la paroi abdominale est si fine qu'elle moule les viscères qui sont directement palpables. Elle est habituellement associée à des malformations de la vessie et de l'appareil urinaire, dont une obstruction urétrale. Cette malformation entraîne une accumulation liquidienne qui distend l'abdomen, ce qui provoque l'atrophie des muscles abdominaux.

Les *myopathies* correspondent à un ensemble de maladies musculaires génétiques qui provoquent faiblesse musculaire et destruction progressive des muscles. On en distingue de nombreuses formes. La *myopathie de Duchenne* est la plus courante (1/4 000 naissances de garçons). Il s'agit d'une *maladie récessive liée à l'X* de manière telle que ce sont les garçons qui sont atteints dans l'essentiel des cas, la survenue de cas féminins étant tout à fait exceptionnelle. La *myopathie de Duchenne* et la *myopathie de Becker* sont causées par des mutations du gène de la *dystrophine*, situé sur le chromosome X. Cependant, dans la myopathie de Duchenne, la dystrophine produite est non fonctionnelle et la pathologie est beaucoup plus sévère que dans la maladie de Becker avec une survenue plus précoce (avant 5 ans *versus* 8 à 25 ans pour la maladie de Becker). La dystrophine est une molécule cytoplasmique qui contribue à former un complexe protéique associant le cytosquelette à la matrice extracellulaire.

Figure 11.5 / Syndrome de Poland : agénésie du petit et du grand pectoral (gauche). Noter le déplacement du mamelon et de l'aréole.

Figure 11.6 / Syndrome du ventre en pruneau (*prune belly*) : distension de l'abdomen par atrophie musculaire.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

RÉSUMÉ

Les *muscles* sont d'origine *mésoblastique* pour la plupart. Les muscles striés squelettiques dérivent du mésoblaste para-axial, qui comprend : les *somites*, donnant naissance aux muscles du squelette axial, de la paroi du tronc et de l'abdomen et des membres, et les *somitomères*, à l'origine des muscles de la tête. Les futures cellules musculaires proviennent de la *lèvre ventrolatérale* et de la *lèvre dorsomédiale* du dermomyotome en formation. Les cellules des deux régions contribuent à la formation du myotome. Des cellules de la région ventrolatérale migrent aussi au-delà de la *frontière somitique latérale* dans le mésoderme latéral (somatopleure). Cette frontière permet de distinguer deux domaines mésoblastiques dans l'embryon : le domaine *primaxial*, qui entoure le tube neural et qui ne contient que du mésoblaste somitique (mésoblaste para-axial), et le *domaine abaxial* qui correspond à la somatopleure associée à des cellules d'origine somitique qui ont migré dans cette région (Fig. 11.1). Les précurseurs du domaine abaxial se différencient pour donner les *muscles sous-hyoïdiens*, la *paroi abdominale* (*grands droits*, *obliques*, *transverse*) et les *muscles des membres*. Les précurseurs du domaine primaxial forment les *muscles du dos*, *certains muscles de la ceinture scapulaire* et les *muscles intercostaux* (Tab. 11.1). Les muscles du dos (*épaxiaux*) sont innervés par le *rameau dorsal* du nerf rachidien ; les muscles des membres et de la paroi abdominale ou thoracique (*muscles hypaxiaux*) sont innervés à partir du *rameau ventral*. Les signaux moléculaires de la différenciation musculaire proviennent des tissus environnants. Ainsi les signaux en provenance du mésoblaste latéral (BMP) et de l'ectoderme associé (WNT) induisent les cellules de la région ventrolatérale, tandis que les signaux du tube neural et de la notochorde (SHH et WNT) spécifient les cellules de la région dorsomédiale. Les *tissus conjonctifs* dérivés des somites, de la somatopleure et des crêtes neurales (pour la région céphalique) fournissent et induisent l'environnement à partir duquel vont se former les muscles. La *plupart des muscles lisses* et le *muscle cardiaque* proviennent de la *splanchnopleure*. Les muscles pupillaires, les muscles des glandes mammaires et sudoripares proviennent de l'*ectoblaste*.

QUESTIONS PRATIQUES

1 • De quelle région du somite proviennent les cellules musculaires ? Quelle région contribue au domaine mésoblastique abaxial ? Quels sont les muscles qui se forment à partir des domaines abaxial et primaxial ?

2 • À l'examen d'un nouveau-né de sexe féminin, vous observez un mamelon droit plus bas situé que le gauche et un effacement du pli axillaire antérieur. Quel est votre diagnostic ?

3 • De quel tissu embryonnaire dépend la mise en place des groupes musculaires ?

4 • Comment expliquez-vous que le nerf phrénique, originaire des 3^{e}, 4^{e} et 5^{e} métamères cervicaux, innerve le diaphragme dans la région thoracique ?

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 12

Membres

CROISSANCE ET DÉVELOPPEMENT DES MEMBRES

Les membres, associés aux ceintures scapulaire et pelvienne contiennent le squelette appendiculaire. Les bourgeons des membres apparaissent à la fin de la 4e semaine, sous forme d'évaginations des parois en position ventrolatérale (Fig. 12.1A). Les membres supérieurs apparaissent en premier suivis par les membres inférieurs 1 ou 2 jours plus tard. Au départ, ces bourgeons sont constitués d'un axe mésenchymateux qui dérive de la somatopleure et qui sera à l'origine des os et des parties molles des membres. Cet axe est recouvert d'une couche de cellules ectoblastiques cuboïdes. À l'extrémité distale du bourgeon, l'ectoblaste s'épaissit pour former la *crête ectoblastique apicale* (Fig. 12.2 ; voir aussi Fig. 12.9A). Celle-ci exerce une action inductrice sur le mésenchyme sous-jacent, de sorte que le mésenchyme au contact de la crête demeure indifférencié et prolifère rapidement (*zone indifférenciée*). Au fur et à mesure que le membre croît, les cellules les plus éloignées de l'influence de la crête ectoblastique apicale commencent à se différencier en cartilage et en muscle. De cette manière, le développement du membre se poursuit de l'extrémité proximale à l'extrémité distale en trois segments : *stylopode* (humérus et fémur), *zeugopode* (radius/cubitus et tibia/péroné) et *autopode* (carpe/métacarpe, tarse/métatarse/doigts).

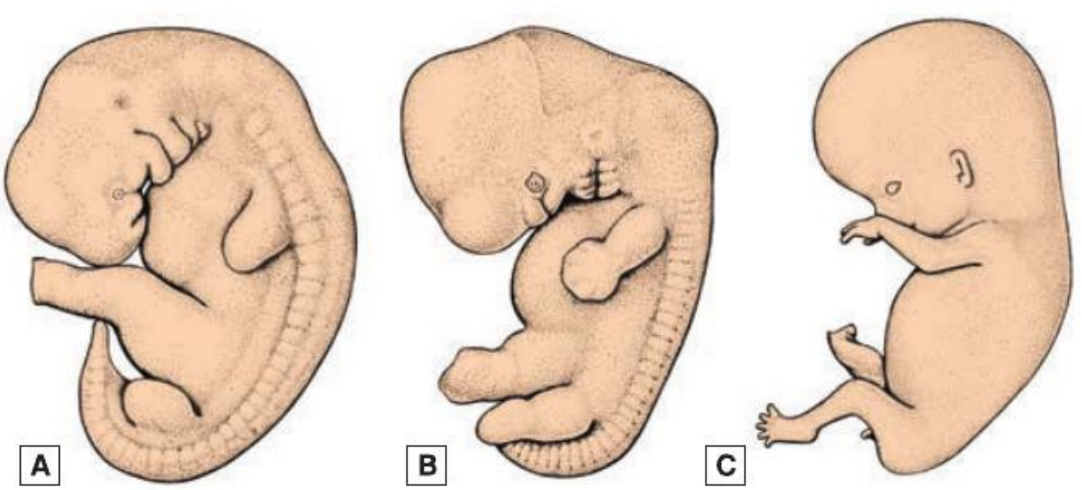


Figure 12.1 / Le développement des bourgeons des membres chez l'embryon humain. **A.** À 5 semaines. **B.** À 6 semaines. **C.** À 8 semaines. Remarquer le retard du développement des membres inférieurs par rapport aux membres supérieurs (1 à 2 jours).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

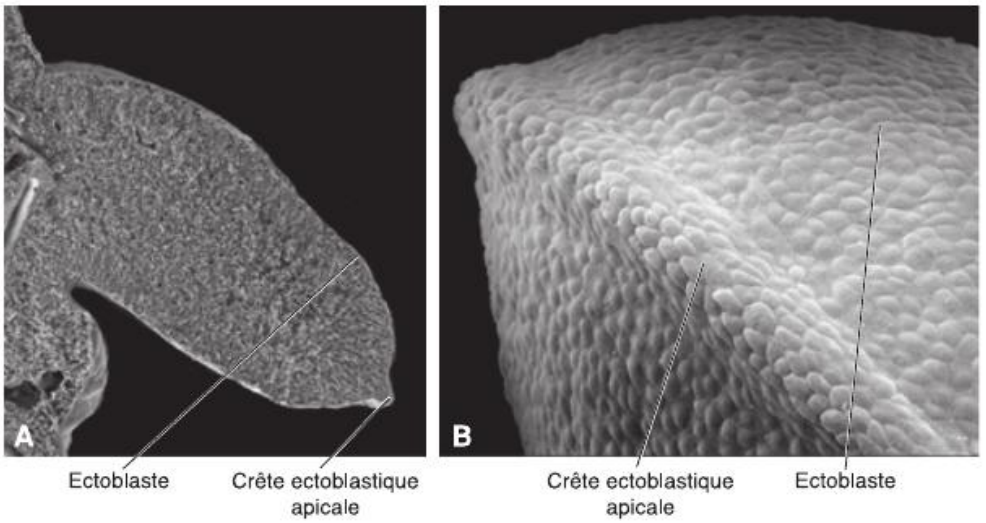


Figure 12.2 / A. Coupe longitudinale d'un bourgeon de membre d'embryon de poulet montrant l'axe mésoblastique couvert d'une couche d'ectoblaste qui s'épaissit à son extrémité pour former la crête ectoblastique apicale (à la 5e semaine chez l'embryon humain). **B.** Vue extérieure très agrandie de l'ectoderme et de la crête ectoblastique apicale chez l'embryon de poulet.

À la 6e semaine, l'extrémité du bourgeon s'aplatit pour former les *palettes des mains et des pieds*, et un sillon circulaire sépare la palette du segment proximal (Fig. 12.1B). Plus tard, un deuxième sillon circulaire va diviser la partie proximale en deux segments. Dès lors, les trois segments du membre seront reconnaissables (Fig. 12.1C). La crête ectoblastique est divisée en cinq éléments par des phénomènes de *mort cellulaire* (apoptose) pour constituer les ébauches des doigts et des orteils (Fig. 12.3A). Leur évolution, en fait leur croissance, va se poursuivre sous l'influence des cinq territoires correspondants de la crête ectoblastique. Il y a une condensation du mésoblaste pour former des ébauches cartilagineuses au niveau de chaque ébauche de doigt (rayons digitaux) et une progression des phénomènes de mort cellulaire entre ces territoires pour les séparer (Fig. 12.3B, C).

Le développement des membres supérieurs et inférieurs est comparable, avec un retard d'environ 1 à 2 jours du membre inférieur par rapport au membre supérieur. À la 7e semaine, il se produit une rotation dans des directions opposées : le membre supérieur tourne de 90° en direction latérale, amenant les muscles extenseurs en situation postérolatérale et les pouces en position latérale. Les membres inférieurs tournent de 90° en direction médiale, amenant les muscles extenseurs en situation antérieure et le gros orteil en position médiale.

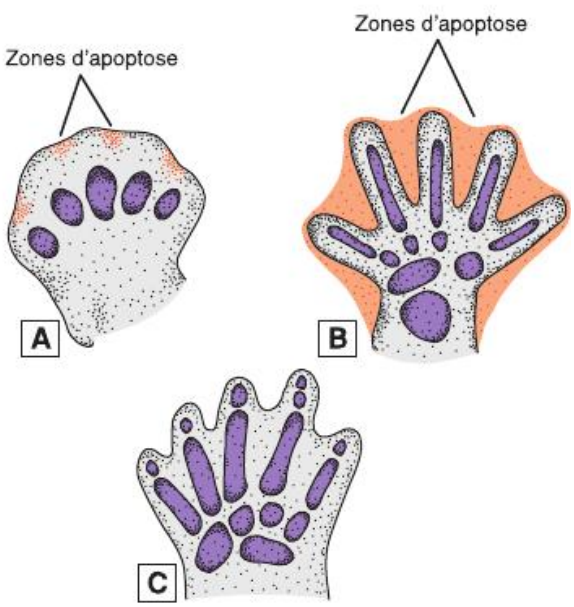


Figure 12.3 / Schémas du développement de la main de l'embryon humain. **A.** À 48 jours : zones de mort cellulaire interrompant la crête ectoblastique et initiant la séparation des doigts. **B.** À 51 jours : progression des zones de mort cellulaire dans les espaces interdigitaux. **C.** À 56 jours : séparation complète des doigts.

Parallèlement à l'évolution de la morphogenèse externe, on assiste à une condensation du mésenchyme dans les bourgeons des membres. Ces

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

cellules se différencient en chondrocytes (Fig. 12.4). Vers la 6e semaine, on peut reconnaître les *maquettes de cartilage hyalin*, formées de chondrocytes, qui préfigurent les os des membres (Fig. 12.4 et 12.5). Les futures articulations apparaissent sous forme d'une *interzone* articulaire induite à la fin de la chondrogenèse. Les cellules de cette région augmentent en nombre et en densité puis une cavité articulaire se forme par mort cellulaire. En périphérie, les cellules se différencient en capsule articulaire. Les facteurs de régulation de l'emplacement des articulations ne sont pas entièrement connus. Il semble qu'une expression de WNT14 soit à l'origine du signal inducteur.

L'ossification des os des membres se fait par *ossification endochondrale*. Elle commence à la fin de la période embryonnaire. Des *points d'ossification* primaires sont présents sur tous les os longs des membres vers la 12e semaine du développement. À partir du point d'ossification primaire, situé dans le *fût diaphysaire*, l'ossification endochondrale se poursuit graduellement vers les extrémités de l'ébauche cartilagineuse (Fig. 12.5).

À la naissance, la diaphyse est habituellement complètement ossifiée, mais les deux *épiphyses* sont encore cartilagineuses. Peu après, cependant, des centres d'ossification naissent dans ces épiphyses, et l'ossification endochondrale s'effectue de façon analogue à celle de la diaphyse. Une zone cartilagineuse va persister temporairement entre les centres d'ossification diaphysaire et épiphysaire. Cette zone appelée *cartilage de conjugaison* ou *cartilage de croissance*, joue un rôle majeur dans la croissance en longueur de l'os. L'ossification endochondrale se poursuit sur ses deux versants (Fig. 12.5). Lorsque l'os a atteint sa longueur définitive, les cartilages de conjugaison disparaissent et les épiphyses fusionnent avec le fût diaphysaire.

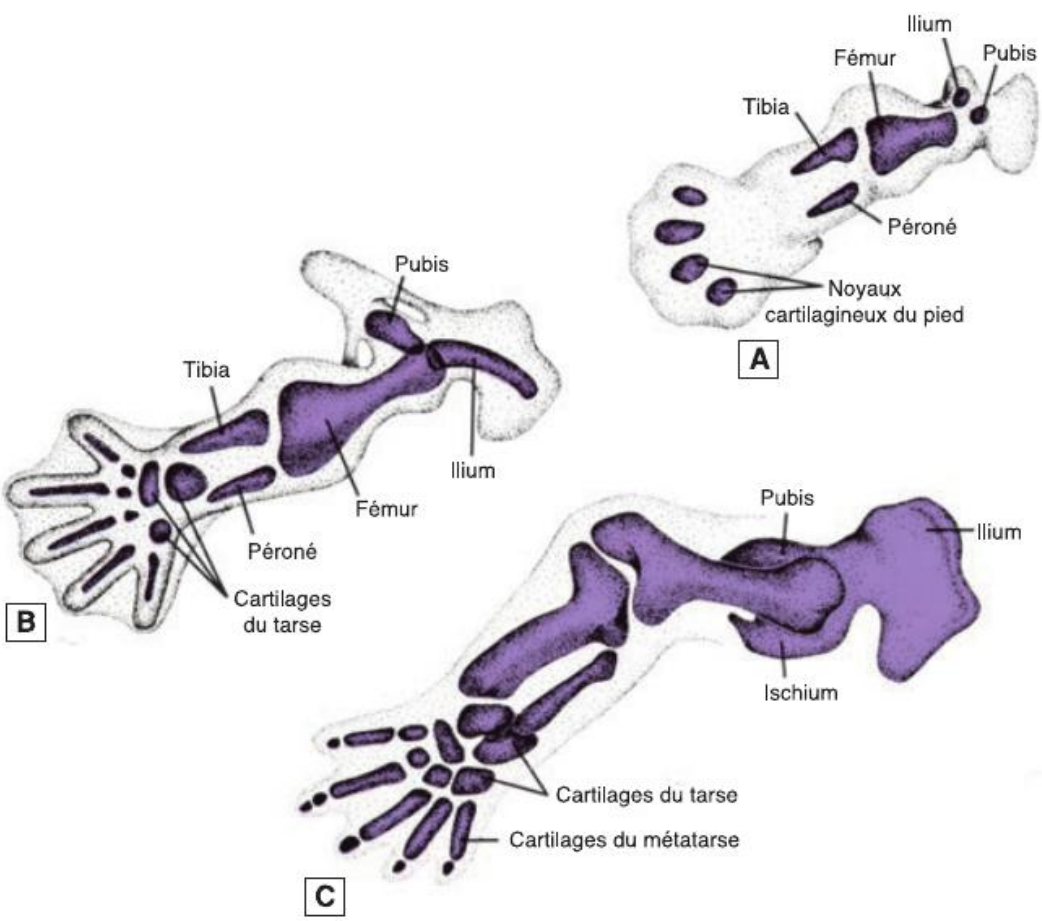


Figure 12.4 / A. Schéma du membre inférieur chez l'embryon de 6 semaines, montrant la maquette cartilagineuse hyaline primitive. **B et C.** Schémas similaires montrant la maquette cartilagineuse évoluée à la fin de la 6e semaine (**B**) et au début de la 8e semaine (**C**).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

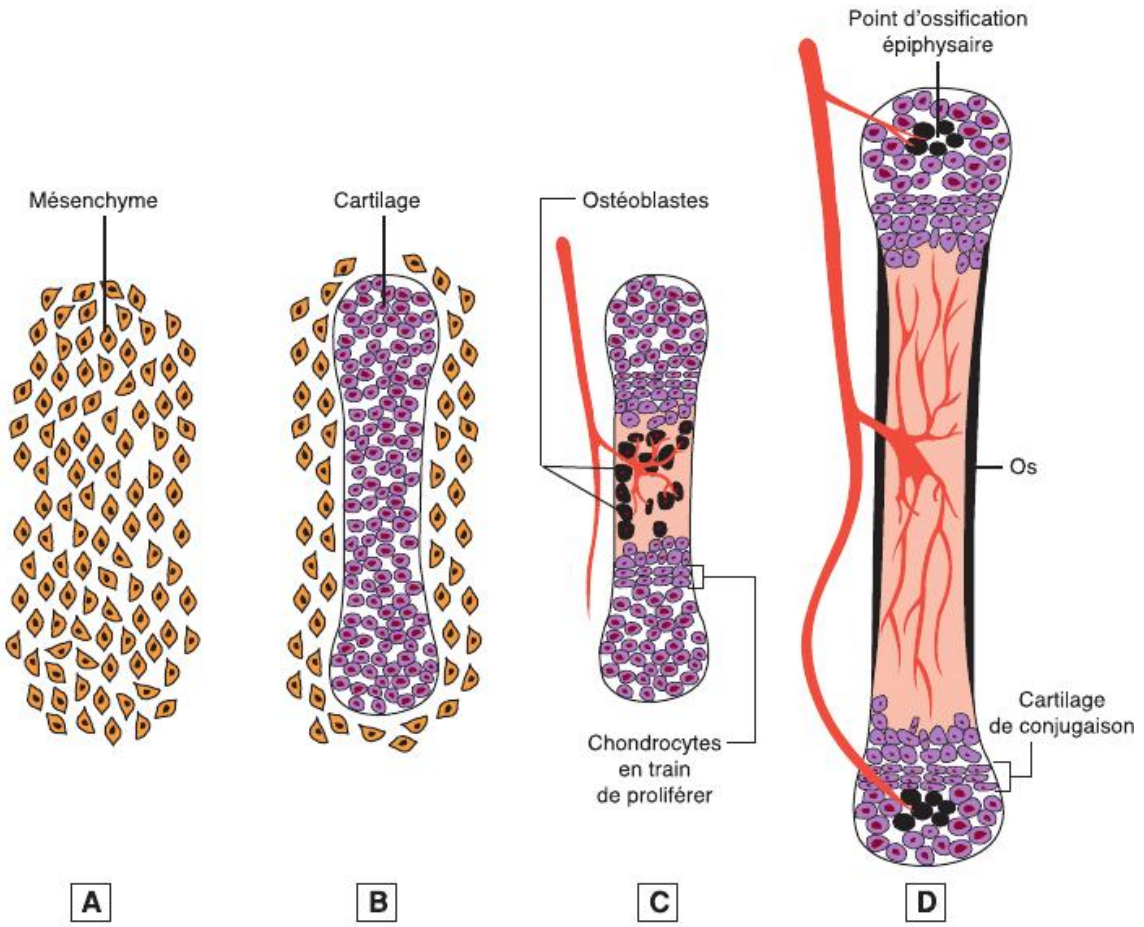


Figure 12.5 / Ossification endochondrale. **A.** Condensation et différenciation en chondrocytes des cellules mésenchymateuses. **B.** Maquette cartilagineuse formée par les chondrocytes. **C et D.** Pénétration des vaisseaux sanguins au centre de la maquette, entraînant un apport d'ostéoblastes (en noir) et une limitation de la zone de prolifération des chondrocytes aux seules extrémités épiphysaires. Les chondrocytes de la région diaphysaire s'hypertrophient et sont détruits par apoptose. Ils contribuent à la minéralisation de la matrice. Les ostéoblastes se fixent sur la matrice minéralisée, constituant la matrice osseuse. Par la suite, les vaisseaux pénètrent dans les épiphyses, y apportent les ostéoblastes qui vont constituer les points d'ossification épiphysaires (secondaire). La croissance osseuse se poursuit par prolifération des chondrocytes à la jonction diaphysoépiphysaire (cartilage de conjugaison).

Dans les os longs, on trouve un cartilage de conjugaison à chaque extrémité ; dans les os plus courts, comme les phalanges, il n'y a de cartilage de conjugaison qu'à une seule extrémité ; et dans les os irréguliers, comme les vertèbres, on trouve un ou plusieurs centres d'ossification primaires et habituellement plusieurs centres secondaires.

Les *articulations de type synovial* commencent à se former à la même période que les condensations mésenchymateuses à l'origine du cartilage. Ainsi à la jonction entre deux ébauches cartilagineuses d'os (telle la jonction tibia-fémur au niveau du genou), que l'on appelle *l'interzone*, le mésenchyme condensé se différencie en tissu fibreux dense. Ce tissu fibreux dense forme alors le *cartilage articulaire*, qui couvre les extrémités des deux os adjacents, les *membranes synoviales*, les *ménisques* et les *ligaments de la capsule articulaire* (par exemple, les ligaments croisés antérieurs et postérieurs au niveau du genou). La *capsule articulaire* elle-même dérive du mésenchyme entourant l'interzone. Les *articulations de type fibreux* (telles les sutures crâniennes) se forment aussi à partir de l'interzone, mais dans ce cas, l'interzone reste une structure dense et fibreuse.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

MUSCULATURE DES MEMBRES

La musculature des membres dérive des cellules ventrolatérales du somite qui migrent dans les bourgeons des membres pour former les muscles. Initialement, ces composants musculaires sont métamérisés selon les somites dont ils dérivent (Fig. 12.6). Cependant, avec l'allongement des membres, le tissu musculaire métamérisé pénètre dans les bourgeons où il se clive en deux contingents, ventral (fléchisseur) et dorsal (extenseur) (Fig. 12.7). Plus tard, d'autres divisions et regroupements se produisent de manière telle qu'un seul muscle peut être alors constitué de tissu musculaire provenant de plusieurs métamères. Cette distribution complexe est régulée par le tissu conjonctif issu du mésoblaste latéral.

Les bourgeons des membres supérieurs siègent en regard des cinq derniers segments métamériques cervicaux et des deux premiers thoraciques (Fig. 12.6) ; les bourgeons des membres inférieurs sont situés en regard des quatre derniers segments lombaires et des deux premiers sacrés. Dès que les bourgeons des membres se forment, les rameaux ventraux des nerfs spinaux pénètrent dans le mésenchyme. Au début, ils pénètrent à chaque niveau, avec une branche ventrale et une branche dorsale séparées pour chaque nerf, mais bientôt des branches fusionnent entre elles pour former des troncs nerveux plus importants ventraux ou dorsaux (Fig. 12.7). Ainsi, le *nerf radial*, qui assure l'innervation des muscles extenseurs, est formé de la réunion de branches segmentaires dorsales tandis que les *nerfs cubital* et *médian*, qui assurent l'innervation des fléchisseurs, sont formés de la réunion de branches ventrales. Immédiatement après leur pénétration dans le bourgeon de membre, les nerfs établissent des connexions étroites avec les condensations mésenchymateuses en voie de différenciation musculaire ; ces connexions conditionnent leur complète différenciation fonctionnelle.

Les nerfs spinaux ne jouent pas seulement un rôle important dans la différenciation et l'innervation motrice des muscles des membres, mais fournissent également l'*innervation sensitive* métamérique. La disposition métamérique originale des dermatomes subit quelques modifications au cours de la croissance et de la rotation des membres, mais elle est encore reconnaissable chez l'adulte (Fig. 12.8).

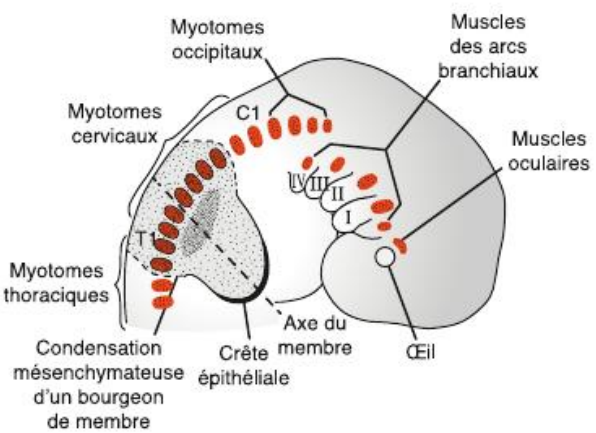


Figure 12.6 / Les cellules musculaires des membres dérivent des somites à différents niveaux de métamères. Pour le membre supérieur, il s'agit des segments C5-T2 ; pour le membre inférieur, il s'agit des segments L2-S2. À la fin de la différenciation, les muscles apparaissent dérivés de plusieurs métamères de manière telle que la segmentation initiale a disparu.

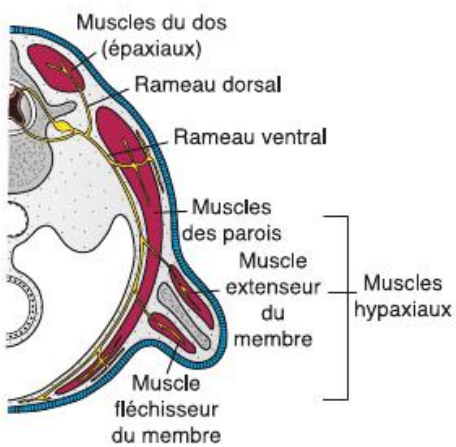


Figure 12.7 / Au moment où les cellules musculaires pénètrent dans le bourgeon des membres, elles se divisent en compartiments extenseur (dorsal) et fléchisseur (ventral). Ces muscles sont innervés par le rameau ventral qui se divise initialement pour former dans les membres des branches segmentaires dorsales et ventrales. À la fin, ces branches se regroupent pour former des troncs nerveux plus importants dorsaux ou ventraux.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

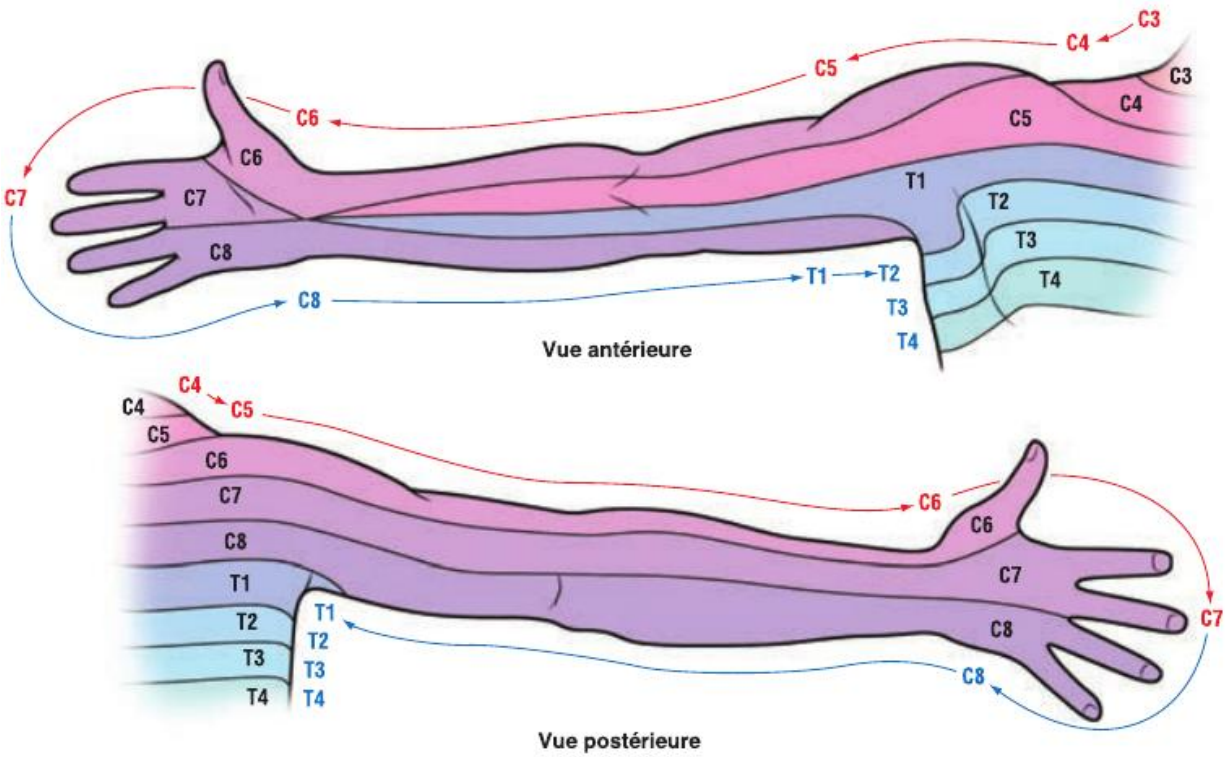


Figure 12.8 / Membre supérieur avec l'innervation sensitive des dermatomes. Noter que l'innervation sensitive des membres maintient une disposition métamérique reflétant l'origine embryologique de chaque dermatome et son innervation.

RÉGULATION MOLÉCULAIRE DE LA DIFFÉRENCIATION DES MEMBRES

La disposition des membres par rapport à l'axe craniocaudal (céphalocaudal) sur les parois latérales de l'embryon est régulée par l'expression d'une série de *gènes à homéobox* (*gènes HOX*). L'expression de ces gènes se chevauche tout au long de cet axe, de la tête à la queue, avec des limites crâniales variables (voir chapitre 6, p. 104). Par exemple, la limite crâniale de l'expression du gène *HOXB8* est située au bord crânial du membre supérieur et une anomalie d'expression de ce gène entraîne une anomalie de positionnement du membre. La spécification du membre supérieur est régulée par le facteur de transcription *TBX5* ; celle du membre inférieur par *TBX4*.

Une fois la position du membre déterminée dans l'axe craniocaudal, sa croissance doit être régulée suivant les axes proximodistal, antéropostérieur et dorsoventral (Fig. 12.9). L'évolution du premier bourgeon de membre est provoquée par FGF10 sécrété par les cellules du mésoblaste latéral (Fig. 12.9A). Une fois le bourgeon initié, les protéines morphogénétiques de l'os (BMP), exprimées par l'ectoblaste ventral, induisent la formation de la crête ectoblastique apicale (CEA ; AER, *apical ectodermal ridge*) à travers l'expression du gène à homéobox *MSX2*. L'expression de *Radical fringe* (homologue de *Drosophila fringe*), dans la partie dorsale de l'ectoblaste du membre limite la localisation de la crête ectoblastique apicale à l'extrémité distale du membre. Ce gène induit l'expression de *SER2*, un homologue de *Drosophila serrate*, à la limite entre les cellules qui expriment *Radical fringe* et celles qui ne l'expriment pas. C'est à cette limite que la crête ectoblastique apicale se forme. La formation de la limite elle-même est sous la dépendance de l'expression d'*Engrailed-1* dans les cellules ventrales de l'ectoblaste, car ce gène réprime l'expression de *Radical fringe* (Fig. 12.9A). Une fois la crête formée, elle exprime *FGF4* et *FGF8*, qui maintiennent la *zone indifférenciée*, cette population de cellules du mésenchyme qui prolifèrent activement au voisinage de la crête (Fig. 12.9A). La croissance distale du membre se poursuit sous l'influence des FGF grâce à cette

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

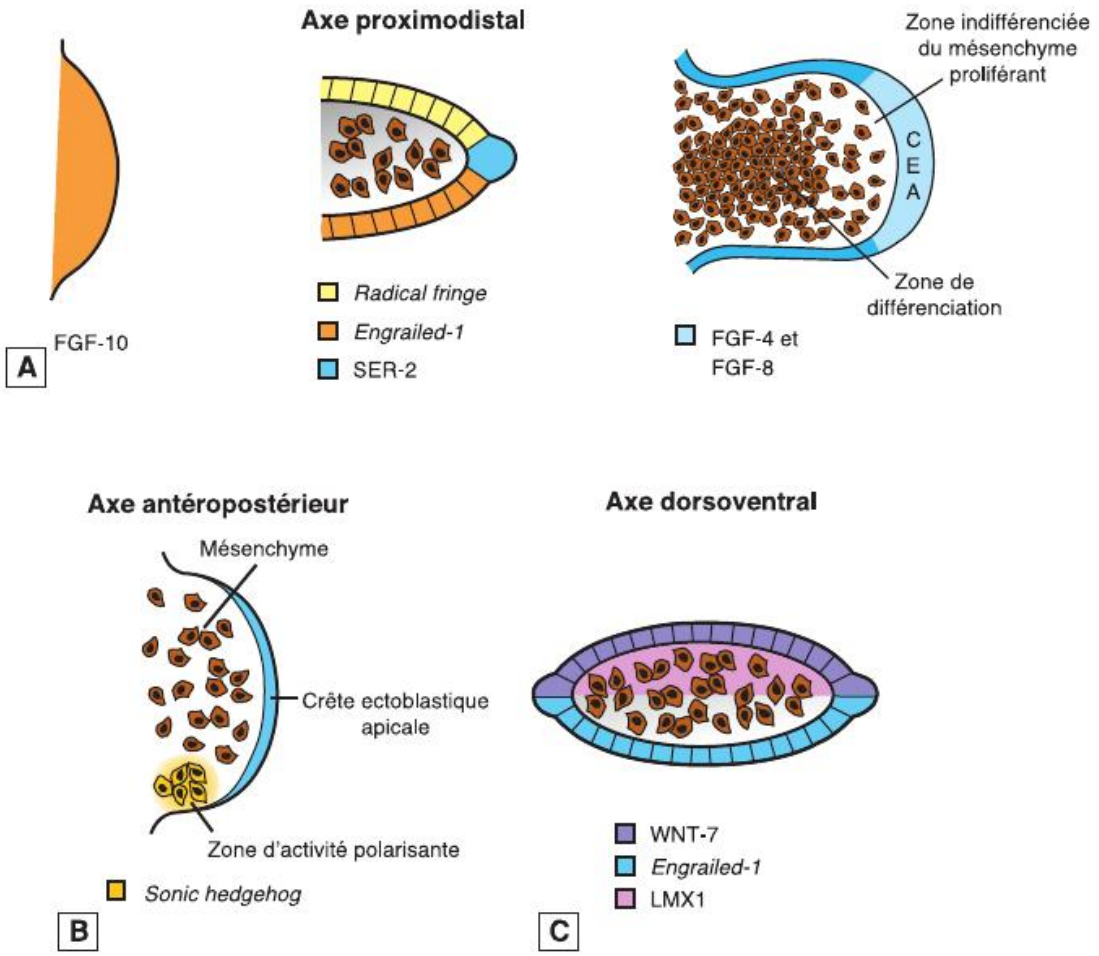


Figure 12.9 / Régulation moléculaire de la mise en place et de la croissance des membres. **A.** La mise en place du bourgeon du membre est provoquée par *FGF10* sécrété par le mésoblaste latéral dans la zone de l'ébauche du membre. Une fois la mise en place initiée, la crête ectoblastique apicale (CEA) est induite par les BMP et limitée géographiquement par le gène *Radical fringe* exprimé dans l'ectoblaste dorsal. À son tour, cette expression induit celle de *SER2* dans les cellules destinées à former la crête ectoblastique apicale. Une fois la crête établie, elle exprime *FGF4* et *FGF8* pour entretenir la zone de progression, zone de cellules du mésenchyme voisines de la crête et proliférant rapidement. **B.** L'organisation antéropostérieure du membre est contrôlée par des cellules de la zone d'activité polarisante situées à sa limite postérieure. Ces cellules produisent de l'acide rétinoïque (vitamine A) qui initie l'expression de *Sonic hedgehog* régulant cette disposition antéropostérieure. **C.** L'axe dorsoventral du membre est régulé par l'expression de *WNT7a* dans l'ectoblaste dorsal. Ce gène induit l'expression dans le mésenchyme dorsal du facteur de transcription *LMX1*, qui spécifie la dorsalisation des cellules.

prolifération cellulaire rapide. Au fur et à mesure de la croissance, les cellules mésenchymateuses de la partie proximale du membre ne sont plus influencées par les signaux de type FGF et ainsi commencent à se différencier sous le contrôle d'autres molécules (Fig. 12.10). Ainsi l'*acide rétinoïque*, produit par les cellules mésenchymateuses des parois proches des membres, agit comme un morphogène pour initier une cascade d'expressions géniques qui permet la spécification et la différenciation du stylopode. Un des gènes marqueurs de cette région est le facteur de transcription *ME1S1* qui pourrait participer à ce processus. La différenciation du zeugopode et de l'autopode implique d'autres gènes parmi lesquels *SHH* (*Sonic hedgehog*). Les gènes marqueurs de cette région sont *HOXA11* pour le zeugopode et *HOXA13* pour l'autopode (Fig. 12.10C). Bien que le rôle de ces marqueurs dans le processus de différenciation reste à préciser, les gènes *HOX* en général tiennent une place essentielle dans la morphogenèse des os des membres.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

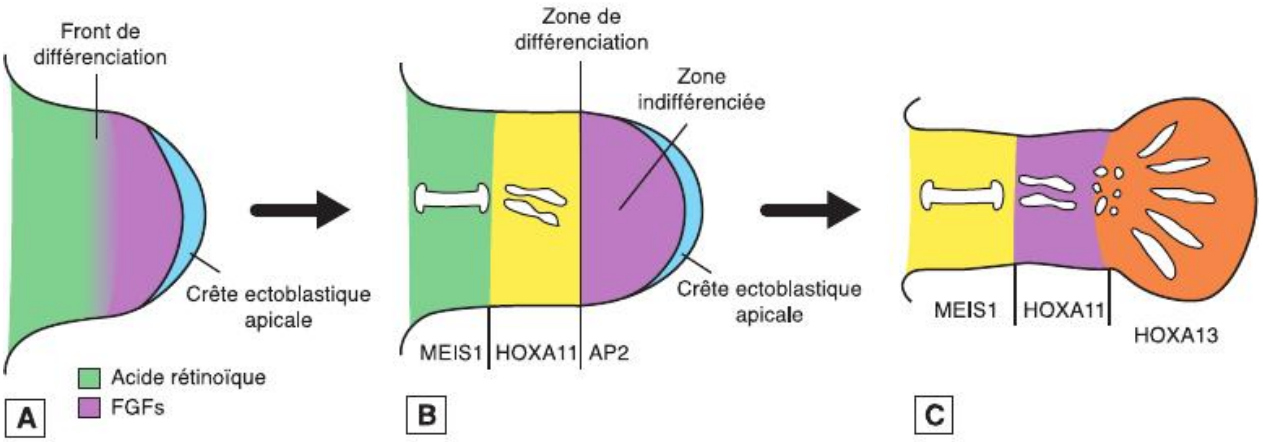


Figure 12.10 / Dessin montrant la morphogenèse des membres selon l'axe proximodistal. **A.** Durant les premières phases de la croissance des membres, les cellules situées au voisinage de la crête ectoblastique apicale sont maintenues dans un état indifférencié hautement prolifératif (zone indifférenciée) sous l'influence du FGF produit par la crête apicale. Dans le même temps, les cellules situées à distance sont exposées à l'influence de l'acide rétinoïque sécrété par les cellules mésenchymateuses des parois. Ces deux populations cellulaires se rencontrent au niveau du front de différenciation. **B.** Lors de la croissance ultérieure, les cellules proximales sous l'influence de l'acide rétinoïque et de l'expression de différents gènes en cascade se différencient pour constituer le stylopode. Dans le même temps, le front de différenciation se déplace distalement et le zeugopode se différencie sous l'influence de *SHH* et de différents gènes. **C.** La sécrétion de FGF par la crête ectoblastique apicale une fois terminée, l'autopode se différencie. Alors que la crête ectoblastique apicale est active, le gène marqueur de la zone indifférenciée est le facteur de transcription *AP2* (**B**) qui pourrait intervenir en maintenant la sécrétion de FGF dans la zone ectoblastique apicale. Les gènes marqueurs pour les trois zones différenciées (**C**) incluent *MEIS1* (stylopode), *HOXA11* (zeugopode) et *HOXA13* (autopode).

La mise en place de l'axe antéropostérieur des membres est régulée par la *zone d'activité polarisante*, un groupe de cellules mésenchymateuses situées au voisinage de la crête ectodermique apicale, à la limite postérieure du membre (Fig. 12.9B). Ces cellules produisent *SHH*, un morphogène qui contribue à spécifier l'axe antéropostérieur. Ainsi par exemple, les doigts apparaissent dans l'ordre, avec en premier le pouce en position radiale antérieure. Avec la poursuite de la croissance du membre, la zone d'activité polarisante se déplace en position distale pour rester au voisinage de la partie postérieure de la crête apicale. Si une anomalie se produit dans l'expression de *SHH* au bord antérieur d'une ébauche de membre, même si la zone d'activité polarisante a une activité normale au bord postérieur, il se produit une duplication dite « en miroir » de la partie du membre concernée (Fig. 12.11).

L'axe dorsoventral est également régulé par les facteurs de type BMP dans l'ectoblaste ventral, qui induisent l'expression du facteur de transcription *EN1*. À son tour, *EN1* réprime l'expression de *WNT7a*, la limitant à l'ectoblaste dorsal du membre. *WNT7a* est un facteur sécrété qui induit l'expression de *LMX-1* (un facteur de transcription qui contient un homéodomaine), à la partie dorsale du mésenchyme (Fig. 12.9C). *LMX-1* spécifie la dorsalisation des cellules et détermine leur répartition dorsoventrale. De plus, *WNT7a* entretient l'expression de *SHH* dans la zone d'activité polarisante, modulant ainsi indirectement leur disposition dans l'axe antéropostérieur. Chez la drosophile, ces deux gènes sont liés par leurs voies de signalisation et ils conservent ces interactions chez les vertébrés. En fait, tous ces gènes commandant la mise en place des membres ont des mécanismes de rétrocontrôle. Par exemple les FGF de la crête ectoblastique activent l'expression de *SHH* dans la zone d'activité polarisante, tandis que *WNT7a* entretient le signal *SHH* qui lui-même peut stimuler l'expression de FGF dans la crête apicale.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

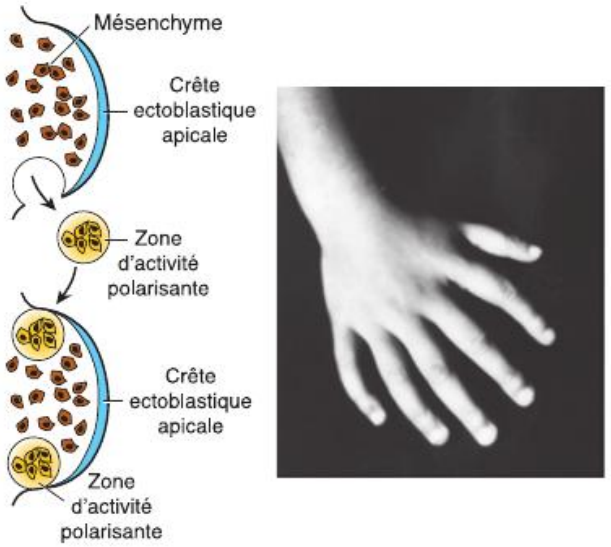


Figure 12.11 / Schémas représentant une greffe expérimentale chez l'embryon de poulet d'une zone d'activité polarisante prélevée sur un bourgeon de membre d'un autre embryon. Il en résulte une polydactylie dite en miroir similaire à celle visible sur la photo, telle que l'on peut l'observer pathologiquement chez l'homme. L'expérimentation confirme le rôle de la zone d'activité polarisante dans la différenciation antéropostérieure du membre. C'est la protéine régulatrice *SHH* sécrétée par la zone d'activité polarisante qui en est responsable.

La morphogenèse des os des membres est déterminée par les *gènes à homéobox*. L'expression de ces gènes résulte de l'action combinée de *SHH*, de *FGF* et de *WNT7a* qui provoque l'expression de *HOX* en trois phases, correspondant aux futurs trois segments du membre, proximal (stylopode : humérus et fémur), moyen (zeugopode : radius/cubitus, tibia/péroné), et distal (autopode : main et pied). Les gènes des loci *HOXA* et *HOXD* sont les facteurs déterminants majeurs des membres modelant l'organogenèse de leurs os. Ainsi, des anomalies d'expression de ces gènes peuvent conduire à des anomalies des segments de membres (absence, duplication antéropostérieure). En effet comme pour la métamérisation, les gènes *HOX* ont des expressions qui se chevauchent au niveau des membres pour permettre leur organogenèse. Les facteurs déterminant les membres supérieurs et inférieurs sont les facteurs de transcription *TBX5* (membres supérieurs) et *TBX4* associé à *PITX1* (membres inférieurs).

Applications cliniques

Âge osseux

Les points d'ossification secondaires des extrémités se développent à des âges variés de la vie post-natale. La connaissance de leur date d'apparition permet d'apprécier radiologiquement l'*âge osseux*. L'examen des points d'ossification de la main et du poignet est particulièrement utile pour déterminer cet âge osseux chez l'enfant. L'analyse prénatale des os fœtaux par échographie fournit des informations sur la croissance fœtale et l'âge gestationnel.

Malformations des membres

Les malformations des membres surviennent dans environ 6 naissances sur 10 000 ; 3,4/10 000 affectent les membres supérieurs et 1,1/10 000 affectent les membres inférieurs. Ces malformations sont souvent associées à d'autres malformations congénitales intéressant le massif craniofacial, le cœur ou le système urogénital. Les malformations des membres sont extrêmement variées. Elles peuvent concerner une absence totale du membre (*amélie*) ou une absence partielle de segments (*méromélie*) (Fig. 12.12A). La plus emblématique est la *phocomélie* (*une forme de méromélie*) au cours de laquelle les os longs sont absents et les segments distaux de membres sont rattachés directement au corps (Fig. 12.12B). Dans certains cas, les trois segments de membre sont présents mais anormalement courts (*micromélie*).

Les malformations des membres sont essentiellement héréditaires. Mais il est clair qu'elles peuvent également se produire sous l'influence de facteurs exogènes tératogènes. La grande fréquence des nouveau-nés atteints de phocomélie entre 1957 et 1962 conduisit à étudier rétrospectivement l'histoire prénatale des enfants atteints. On remarqua ainsi que de nombreuses mères avaient pris de la *thalidomide*, médicament calmant et antinauséeux. On découvrit ainsi que ce médicament, administré au cours des

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 12.12 / **A.** Enfant présentant une amélie unilatérale et de nombreuses anomalies du bras gauche. **B.** Enfant atteint de méromélie (phocomélie) : les mains sont attachées au tronc par des segments proximaux hypoplasiques.

premiers stades de la grossesse, pouvait déterminer un syndrome plurimalformatif associant absence ou malformations majeures des os longs, atrésie intestinale et malformations cardiaques. La période de plus grande vulnérabilité pour les malformations des membres est constituée par les *4e et 5e semaines* du développement. Depuis que ce médicament est de nouveau utilisé dans le traitement des patients atteints de SIDA et de cancer, l'utilisation de la thalidomide est étroitement régulée pour éviter sa prise durant la grossesse.

Les malformations des membres peuvent aussi concerner les doigts ou les orteils :

- doigts courts (brachydactylie) (Fig. 12.13A) ;
- fusion anormale de deux ou plusieurs doigts ou orteils (syndactylie) (Fig. 12.13B). Normalement, le mésenchyme situé entre les futurs doigts ou orteils se résorbe par mort cellulaire (apoptose). Dans 1 naissance sur 2 000, ce processus ne se fait pas et il en résulte une fusion entre deux ou plusieurs doigts (NdT : en réalité une absence de séparation) ;
- doigts ou orteils surnuméraires (*polydactylie*) (Fig. 12.13C). Le doigt supplémentaire est fréquemment dépourvu de connexions musculaires. Ces polydactylies sont fréquemment bilatérales ;
- absence d'un doigt (*ectrodactylie*), d'un pouce par exemple, habituellement unilatérale ;
- malformation dite en *pince de homard*. Elle consiste en une fente anormale entre le 2e et le 4e métacarpien (ou métatarsien). Le 3e métacarpien et les phalanges du 3e doigt sont pratiquement toujours absents. Les 2 premiers doigts, d'une part, le 4e et le 5e d'autre part, peuvent être fusionnés (Fig. 12.13D). Les deux parties de la main de part et d'autre de la fente s'opposent à la manière d'une pince de homard.

Un nombre important de mutations de gènes ont été identifiés comme responsables de malformations des membres et d'autres territoires (voir Tab. 10.1, p. 180). Le rôle des gènes *HOX* dans le développement des membres est illustré par deux phénotypes anormaux produits par des mutations de ces gènes : des mutations de *HOXA13* entraînent un *syndrome carpo-pédio-génital* caractérisé par la fusion des os du carpe et des doigts courts. Les femmes qui en sont atteintes ont souvent un utérus segmenté partiellement (bicorne) ou complètement (didelphe) et un abouchement anormal de l'urètre. Les hommes atteints peuvent avoir un hypospadias. Les anomalies génitales s'expliquent par le fait qu'*HOXA13* joue un rôle important dans la

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 12.13 / Exemples de malformations des doigts. **A.** Brachydactylie (doigts trop courts). **B.** Syndactylie (« fusion » des doigts). **C.** Polydactylie (doigts surnuméraires). **D.** Pince de homard. Toutes ces anomalies peuvent concerner doigts de mains ou de pieds.

transformation du cloaque en sinus urogénital et canal anal (voir chapitre 16). Des mutations d'*HOXD13* entraînent une combinaison de syndactylie et de polydactylie (*synpolydactylie*).

Les mutations de *TBX5* (chromosome 12q24.1) provoquent *le syndrome d'Holt-Oram*, qui se caractérise par des anomalies des membres supérieurs et du cœur, faisant soupçonner fortement un rôle de ce gène dans la survenue de ces malformations. À peu près tous les types d'anomalie des membres sont observés, incluant absence de doigts, polydactylie, syndactylie, absence du radius, et hypoplasie de l'un ou l'autre des os du membre. Au niveau du cœur, on constate des anomalies de fermeture des cloisons interauriculaire ou interventriculaire, ainsi que des troubles de conduction.

L'*ostéogenèse imparfaite* (*maladie des os de verre*) est caractérisée par un raccourcissement, une courbure et une hypominéralisation des os longs qui peuvent conduire à des fractures. Elle est associée à une couleur bleue de la sclérotique (Fig. 12.14). On distingue différents types d'ostéogenèse imparfaite, avec des formes modérées provoquant des fractures répétées, ou des formes très sévères, létales dans la période néonatale. Dans la grande majorité des cas, une mutation dominante des gènes *COL1A1* ou *COL1A2* impliqués dans la production de *collagène de type 1* est responsable de cette pathologie.

Le *syndrome de Marfan* est provoqué par des mutations du gène de la *fibrilline* (FBN1), situé en position 15q21.1. Les personnes atteintes sont généralement grandes et minces avec de longs membres fins et une face allongée et fine. On constate aussi des déformations du sternum (*pectus excavatum* ou *carinatum*), une hyperlaxité des articulations, une dilatation ou une dissection de l'aorte ascendante et une subluxation du cristallin. L'*arthrogrypose*

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 12.14 / Nouveau-né avec une ostéogenèse imparfaite. Noter la petite taille et la courbure des os.

congénitale (Fig. 12.15), qui provoque contracture et raideur des articulations, implique généralement plusieurs articulations et peut être due soit à des troubles neurologiques (déficience des neurones moteurs, myéloméningocèle), musculaires (myopathies, agénésie musculaire) ou des anomalies des articulations (synostoses, malformations).

Le *pied bot* (*varus équin*) peut être causé par une arthrogrypose mais est généralement considéré comme idiopathique ; 25 % des cas sont familiaux, et la prévalence varie avec l'origine des populations, suggérant des causes génétiques. À ce titre, des études récentes font le lien entre pied bot et mutations ou microdélétions de *PITX1*, un facteur de transcription important pour le développement du membre inférieur. D'autres causes possibles impliquent des anomalies de formation du cartilage ou des os.

L'*agénésie du radius* est habituellement génétique. Elle peut être associée à d'autres malformations. On connaît en particulier un syndrome associant *agénésie radiale et craniosynostose* (*syndrome de Baller-Gerold*). Ces personnes ont une synostose au niveau d'une ou plusieurs sutures crâniennes, une absence de radius et d'autres anomalies congénitales.

Les *brides amniotiques* peuvent causer des constrictions, voire des amputations des membres ou des doigts (Fig. 12.16, voir aussi Fig. 8.17, p. 141). L'origine des brides amniotiques n'est pas claire, mais elles pourraient résulter d'adhérences entre l'amnios et le fœtus, ou encore de plaies traumatiques de l'amnios, qui se détache et entoure des parties du corps du fœtus.

Les *anomalies déficitaires transverses* sont des anomalies des membres dans lesquels les structures proximales sont intactes mais les structures distales à un plan transverse sont partiellement ou complètement absentes (Fig. 12.17). Ces anomalies pourraient être dues à une lésion de la zone ectoblastique apicale ou à des anomalies des phénomènes d'induction ou encore à des problèmes vasculaires (thrombose, vasoconstriction).

Figure 12.15 / Nouveau-né avec arthrogrypose.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 12.16 / Amputations de doigts et d'orteils imputées à des brides amniotiques.

Figure 12.17 / Anomalie déficitaire transverse qui pourrait être due à des perturbations de la crête ectoblastique apicale ou à des anomalies vasculaires.

La *luxation congénitale de la hanche* résulte d'un développement insuffisant du cotyle et de la tête fémorale. Elle est assez fréquente et se voit surtout dans le sexe féminin. La luxation elle-même ne se produit qu'après la naissance mais l'hypoplasie causale s'est constituée au cours de la vie anténatale. Le fait que ces enfants naissent souvent par le siège a pu faire évoquer l'hypothèse du rôle de la position fœtale sur le développement de la hanche. L'anomalie est souvent associée à une hyperlaxité capsulaire.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |
| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

RÉSUMÉ

Les membres apparaissent à la fin de la 4e semaine sous forme de bourgeons le long du corps au voisinage des segments médullaires spécifiés par l'expression de leurs gènes *HOX* (membre supérieur, C5-T2 ; membre inférieur, L2-S2). La crête ectoblastique apicale située à l'extrémité de l'ébauche, régule la croissance proximodistale du membre par la sécrétion de *FGF* qui maintient une région de cellules proliférant rapidement au voisinage d'une zone appelée la *zone indifférenciée*. Au fur et à mesure de la croissance du membre, les cellules au voisinage de la paroi abdominale ou thoracique sont sous l'influence de l'acide rétinoïque qui provoque leur différenciation en stylopode (humérus/fémur). Le zeugopode se différencie ensuite (radius/cubitus ; tibia/péroné), puis l'autopode (poignet et doigts/chevilles et orteils). *La zone d'activité polarisante* située à la limite postérieure des membres sécrète *SHH* et contrôle la différenciation antéropostérieure (du pouce au petit doigt).

Les os des membres se forment par *ossification endochondrale* et sont issus du mésoblaste latéral. Les cellules musculaires migrent depuis les somites. Elles se différencient en groupes dorsaux et ventraux dont les phénomènes de fusion ultérieurs et la segmentation aboutissent aux muscles définitifs avec une perte de la métamérisation initiale. Les muscles sont innervés par les *rameaux ventraux* des nerfs rachidiens qui se divisent dans le membre en branche dorsale et ventrale. Ces branches dorsales et ventrales se réunissent éventuellement sous forme de nerfs qui innervent les muscles dorsaux (extenseurs) et ventraux (fléchisseurs) respectivement.

Les doigts se forment à la suite de phénomènes d'apoptose dans la zone ectoblastique apicale qui séparent cette structure en cinq ébauches. La séparation finale des doigts est due à des phénomènes d'apoptose dans les sillons interdigitaux. De nombreuses anomalies de formation sont dues à des perturbations de ces phénomènes de mort cellulaire : doigt absent, polydactylie, syndactylie et doigts en pince de homard (Fig. 12.13).

QUESTIONS PRATIQUES

1 ● À l'observation d'une absence congénitale de radius ou de malformation des doigts, telle une absence de pouce ou une polydactylie, rechercheriez-vous d'autres malformations chez l'enfant ? Pourquoi ?

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 13

Appareil cardiovasculaire

MISE EN PLACE ET SPÉCIFICATION DES CHAMPS CARDIAQUES

Le système vasculaire de l'embryon humain apparaît au milieu de la 3e semaine, alors que le développement de l'embryon nécessite des besoins métaboliques qui ne peuvent plus être assurés par simple diffusion. Les premières *cellules cardiaques progénitrices* sont situées initialement dans l'épiblaste, immédiatement en avant de la limite crâniale de la ligne primitive. De là, ces cellules migrent à travers la ligne primitive et dans la splanchnopleure où certaines d'entre elles se regroupent pour former deux tubes latéraux réunis par un pont médian antérieur, disposé en fer à cheval, le *premier champ cardiaque* (aire cardiaque primitive), situé à l'avant de la plaque neurale (Fig. 13.1). Les cellules de cette ébauche donne-

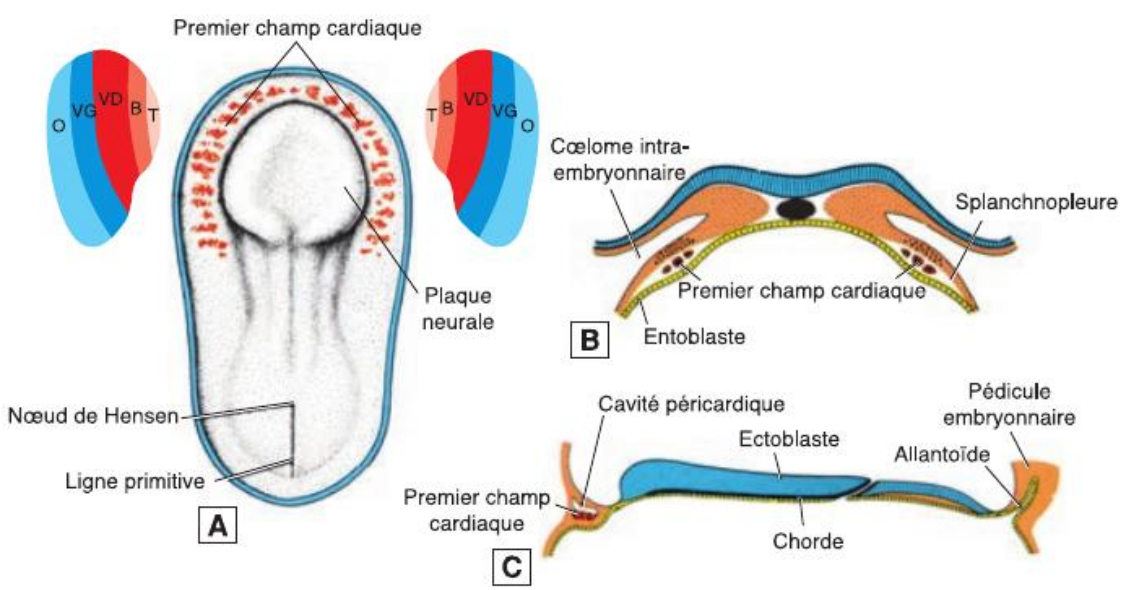


Figure 13.1 / **A.** Embryon à la fin du stade présomitique (environ 18 jours) vu par sa face dorsale, après résection de l'amnios. Les cellules progénitrices cardiaques ont migré pour former le premier champ cardiaque en forme de fer à cheval dans la splanchnopleure. Au cours de leur migration, ces cellules sont spécifiées pour former chaque côté du cœur (droit ou gauche) et pour former le ventricule gauche (VG), une partie des oreillettes (O), et une partie du ventricule droit (VD). Le reste du ventricule droit et la voie d'éjection constituée du bulbe (conotronc) et du tronc artériel se forment à partir du second champ cardiaque. **B.** Coupe transversale du même embryon montrant la situation du premier champ cardiaque dans la splanchnopleure. **C.** Coupe longitudinale du même embryon montrant la situation de la cavité péricardique et du premier champ cardiaque. B : bulbe (conotronc) ; T : tronc artériel.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

ront un tube unique, *le tube cardiaque primitif*. Ce tube cardiaque primitif donnera naissance au ventricule gauche, à une partie des oreillettes et à une partie du ventricule droit. Le reste du ventricule droit et la voie d'éjection (bulbe [*conotronc*] et tronc artériel) dérivent d'un autre territoire, le *second champ cardiaque* qui contribuera aussi à la formation des oreillettes à l'extrémité caudale du cœur (Fig. 13.2). Cette seconde zone se situe initialement dans la splanchnopleure à la partie ventrale du pharynx (Fig. 13.2).

À partir du moment où les cellules progénitrices migrent à travers la ligne primitive (vers le 16e jour du développement), elles sont spécifiées, de chaque côté de la ligne médiane, quant à leur positionnement médial ou latéral pour former les différents territoires cardiaques gauche ou droit (Fig. 13.1A). Ces phénomènes interviennent en même temps que la latéralisation de l'ensemble de l'embryon. Ces mécanismes et les voies de signalisation dont ils dépendent (voir chapitre 5) sont ainsi déterminants pour un développement cardiaque harmonieux (Fig. 13.3).

Les cellules du second champ cardiaque expriment aussi cette latéralisation de manière telle que les cellules situées à droite dans l'embryon contribueront à la partie gauche de la voie d'éjection et celles situées à gauche à la partie droite. Cette latéralisation est sous la dépendance des mêmes voies de signalisation que celles qui établissent la latéralité pour l'embryon entier (Fig. 13.3). Ceci explique la disposition spiralée de la mise en place de l'artère pulmonaire et de l'aorte permettant ainsi l'émergence de l'aorte

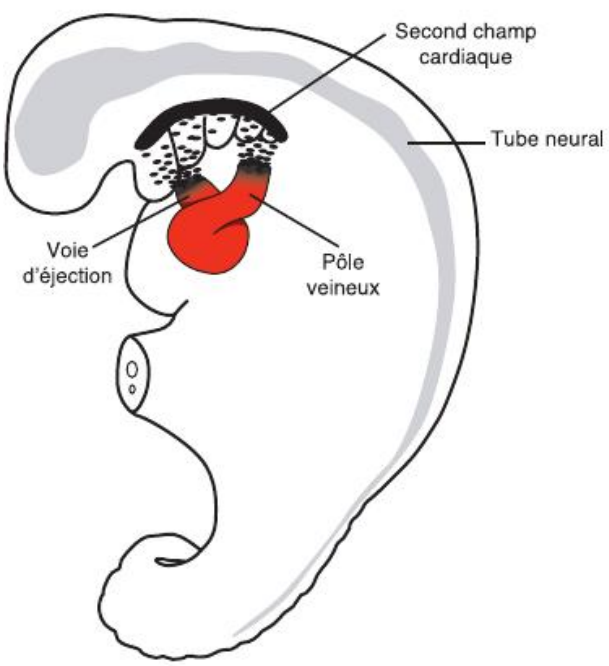


Figure 13.2 / Dessin montrant le second champ cardiaque (en noir) situé dans la splanchnopleure à l'arrière du pharynx. Ce champ fournit des cellules qui agrandissent les pôles artériel et veineux du cœur en formation, qui comportent d'une part une partie du ventricule droit et de la voie d'éjection (bulbe et tronc artériel), d'autre part les oreillettes et le sinus veineux. Des anomalies du second champ cardiaque provoquent une absence d'élongation de la voie d'éjection et donc des malformations de ce territoire.

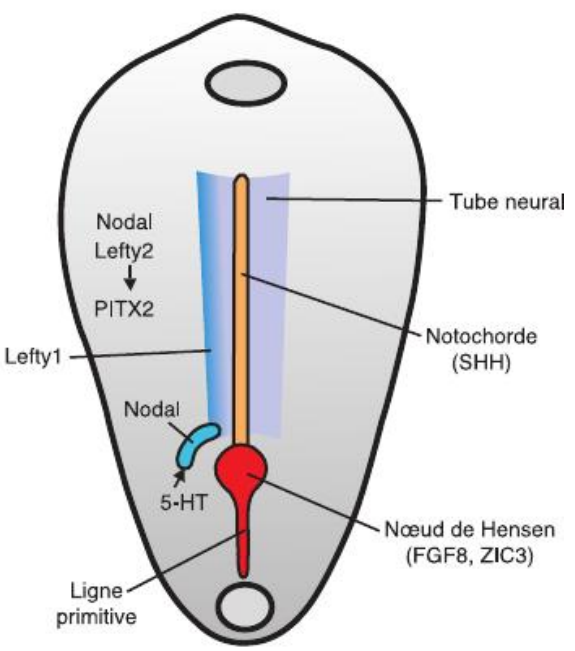


Figure 13.3 / Vue dorsale du disque embryonnaire à 16 jours montrant les zones d'expression des gènes qui établissent l'axe corporel gauche-droite. La voie de signalisation est exprimée dans le mésoblaste latéral à gauche et implique de nombreuses molécules dont la sérotonine (5-HT), ce qui conduit à l'expression du facteur de transcription PITX2, chef d'orchestre de la latéralisation gauche. Ces voies spécifient le côté gauche du corps ainsi que les cellules des premier et second champs cardiaques. Les gènes impliqués dans la latéralisation droite restent mal connus. La perturbation de la latéralisation gauche provoque des anomalies de la latéralité y compris de nombreuses malformations cardiaques (voir chapitre 5, p. 75).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

depuis le ventricule gauche et de l'artère pulmonaire depuis le ventricule droit.

Une fois en place, les cellules du premier champ cardiaque se transforment, sous l'induction du feuillet entoblastique de la région pharyngienne. Elles donnent les myoblastes cardiaques et des amas angioformateurs. Ces derniers donneront les cellules sanguines et la paroi des vaisseaux selon le processus de la vasculogenèse (voir chapitre 6, p. 99). Petit à petit, ces amas angioformateurs se rassemblent en un tube unique en forme de fer à cheval, tapissé intérieurement de cellules endothéliales qui donneront l'endocarde. Ce tube est entouré de myoblastes qui donneront les *cardiomyocytes* et donc le myocarde. La partie antérieure du tube constitue l'*aire cardiogénique*, autour de laquelle une partie de la cavité cœlomique va s'individualiser en *cavité péricardique* (Fig. 13.1B, C).

D'autres amas cellulaires angioformateurs apparaissent de chaque côté au voisinage de la ligne médiane et parallèlement à elle. Ces amas forment une paire de vaisseaux longitudinaux, les *aortes dorsales*.

Applications cliniques

Latéralisation et malformations cardiaques

La mise en place de la latéralisation durant la gastrulation est essentielle pour un développement normal du cœur (voir chapitre 5, p. 69), car elle permet de spécifier les cellules qui contribuent aux parties droite et gauche du cœur. Ces mécanismes nécessitent une signalisation impliquant la sérotonine (5-HT) comme une molécule clé initiant ce processus (Fig. 13.3). La 5-HT est concentrée à la partie gauche de l'embryon, et à travers l'expression du facteur de transcription *MAD3*, elle restreint l'expression de *Nodal* à la partie gauche de l'embryon, dans laquelle ce gène provoque une cascade de signalisation aboutissant à l'expression de *PITX2*, le gène maître chef d'orchestre de la spécification gauche (voir chapitre 5, p. 74 et Fig. 13.3). Les gènes impliqués dans la latéralisation droite restent mal connus.

Les cellules cardiaques progénitrices sont ainsi doublement spécifiées à cette période, à la fois pour le territoire cardiaque auquel elles participeront d'un côté donné et pour leur latéralisation droite-gauche. Ainsi cette période (16 à 18 jours) est critique pour le développement du cœur, et la plupart des embryons avec des troubles de la latéralisation, telle l'hétérotaxie, présenteront des malformations cardiaques, tels une dextrocardie, des anomalies de cloisonnement ventriculaire ou auriculaire, un ventricule droit à double issue (dans lequel l'aorte et l'artère pulmonaire sont issues du ventricule droit), des anomalies de la voie d'éjection (transposition des gros vaisseaux, sténose de l'artère pulmonaire, etc.). Des troubles de la latéralisation du cœur, telle l'isomérie auriculaire ou ventriculaire (les oreillettes ou les ventricules sont identiques de chaque côté au lieu d'avoir leurs caractéristiques propres), et les inversions (caractéristiques inversées des oreillettes ou des ventricules) surviennent aussi en raison d'anomalies dans la spécification droite/gauche des cellules cardiaques progénitrices. Même une malformation cardiaque isolée peut résulter de telles anomalies. Il y a aussi une forte composante génétique à ces malformations comme l'illustrent le caractère familial de certaines hétérotaxies et le fait que, dans ces familles, des patients présentent plus souvent qu'à l'ordinaire une malformation cardiaque associée ou non à un trouble de la latéralisation. De même, les personnes avec un *situs inversus* ont un risque légèrement plus important que la normale de malformation cardiaque, mais leur descendance, elle, aura un risque élevé.

L'importance de la latéralisation dans le développement cardiaque explique l'effet tératogène des antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5-HT, comme le démontrent les études épidémiologiques. Cet effet s'explique par la perturbation des effets morphogènes de la 5-HT (voir chapitre 5, p. 79).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

FORMATION ET MISE EN PLACE DU TUBE CARDIAQUE

Initialement, la partie centrale de l'aire cardiogénique est située en avant de la *membrane pharyngienne* et de la plaque neurale (Fig. 13.4A). En raison de la fermeture du tube neural et de la formation des vésicules cérébrales, le système nerveux se développe de manière importante dans la région céphalique et vient ainsi recouvrir la partie centrale (médiale) de l'aire cardiogénique ainsi que la future cavité péricardique (Fig. 13.4). La croissance du cerveau associée à la courbure céphalique de l'embryon attire vers l'avant la membrane pharyngienne et repousse l'ébauche cardiaque et la cavité péricardique en situation cervicale puis thoracique (Fig. 13.4).

Le disque embryonnaire se plie aussi transversalement (Fig. 13.5). Par suite de cette inflexion les parties caudales des deux tubes cardiaques latéraux se rapprochent et fusionnent sur la ligne médiane, sauf à leurs extrémités (Fig. 13.6). Simultanément, la partie centrale de la zone en fer à cheval s'allonge pour former les futurs gros vaisseaux efférents et les futures régions ventriculaires. Le cœur apparaît alors comme un tube continu, fait d'une paroi interne endothéliale et d'une couche externe de myocarde (Fig. 13.5C). Il reçoit le drainage veineux à son pôle caudal. Dès le stade de tube cardiaque, les cellules myocardiques ont une activité contractile spontanée et les premiers battements cardiaques apparaissent vers le 22^{e} jour. À son extrémité crâniale, le tube cardiaque commence à envoyer le sang du premier arc aortique vers les aortes dorsales (Fig. 13.6 et 13.7).

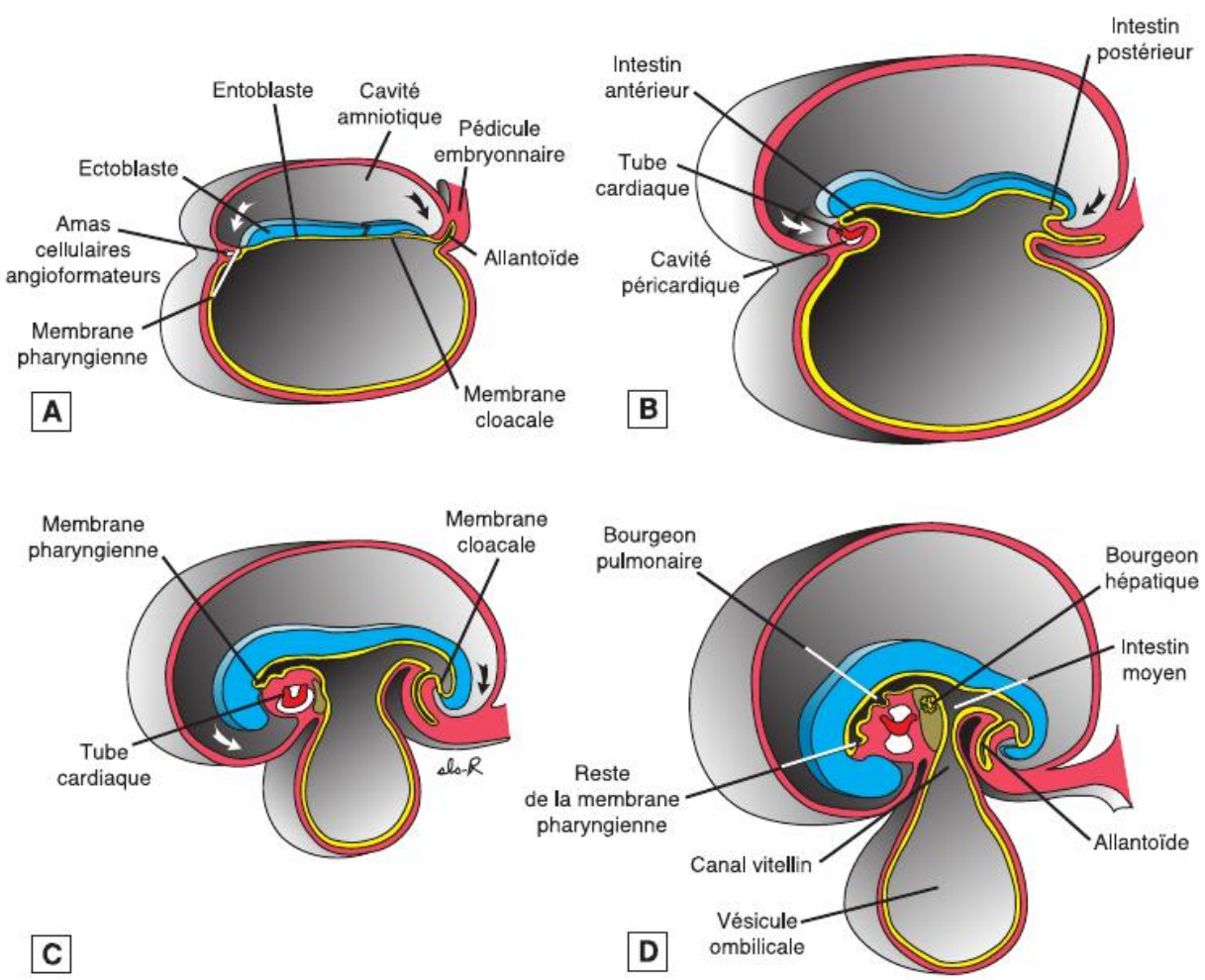


Figure 13.4 / Conséquences de la croissance rapide de l'encéphale sur la situation de la cavité péricardique et de l'ébauche cardiaque qui sont situées initialement en avant de la membrane pharyngienne. **A.** 18 jours ; **B.** 20 jours ; **C.** 21 jours. **D.** 22 jours.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

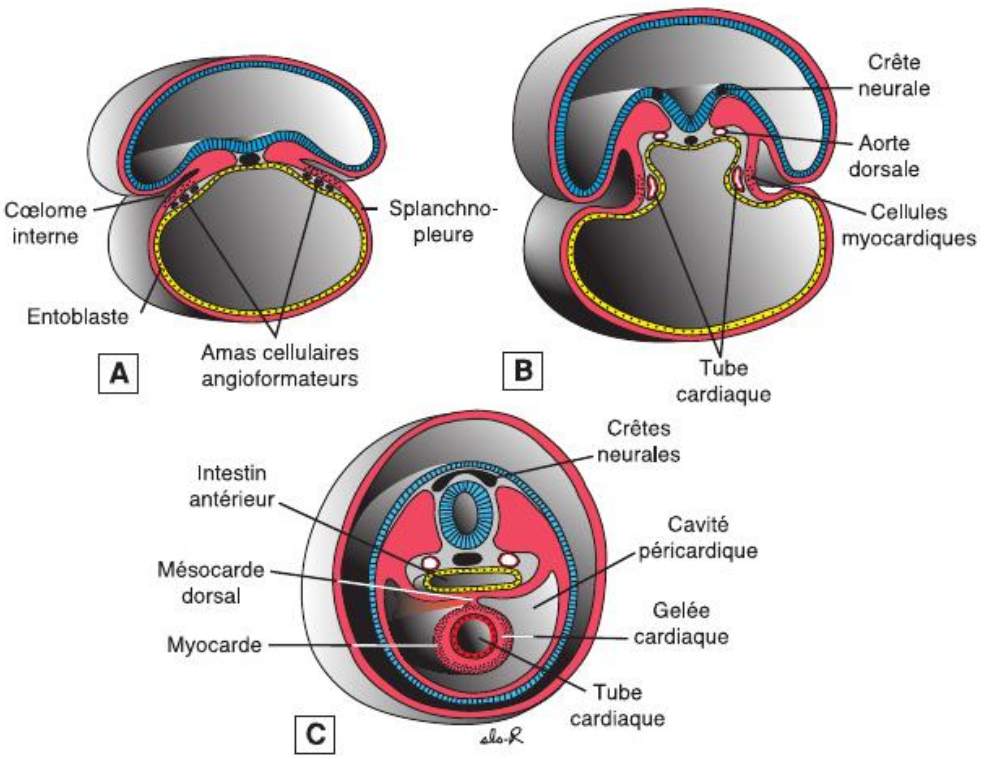


Figure 13.5 / Coupes transversales schématiques d'embryons à différents stades du développement, montrant la formation du tube cardiaque impair à partir des tubes primitifs. **A.** Stade présomitique (environ 17 jours). **B.** Fin du stade présomitique (environ 18 jours). **C.** Stade 8 somites (environ 22 jours). La fusion ne se produit qu'à la partie caudale de la zone en fer à cheval. Les gros vaisseaux et la plus grande partie des ventricules proviennent de l'expansion et de la croissance de la portion crâniale.

Au cours de son développement, le tube cardiaque primitif va faire progressivement saillie dans la cavité péricardique. Il reste attaché temporairement à la paroi dorsale de la cavité péricardique par un feuillet de mésoblaste, le *mésocarde dorsal* qui dérive du second champ cardiaque (Fig. 13.5C, voir aussi Fig. 13.16A). Il ne se forme pas de mésocarde ventral. Le mésocarde dorsal disparaît par la suite dans sa partie centrale. Le *sinus transverse* du péricarde est ainsi formé mettant en relation les deux côtés de la cavité péricardique. Le cœur est alors appendu dans la cavité par les vaisseaux, à ses extrémités crâniale et caudale (Fig. 13.7D).

Simultanément, le myocarde s'épaissit et sécrète une épaisse couche de matrice extracellulaire riche en acide hyaluronique, la *gelée cardiaque*, qui le sépare de l'endothélium (Fig. 13.5C, voir aussi Fig. 13.18). Des cellules mésenchymateuses localisées à la limite caudale du mésocarde forment *l'organe proépicardique*. Ces cellules prolifèrent, migrent à la surface du myocarde et forment l'*épicarde*. En définitive, la paroi du tube cardiaque comporte trois couches :

- l'*endocarde*, qui constitue le revêtement endothélial interne du cœur ;
- le *myocarde*, constitué de cardiomyocytes contractiles qui constituent la paroi musculaire, mais qui comprend aussi le tissu cardionecteur (tissu nodal) et des cellules myoendocrines productrices du facteur atrial natriurétique ;
- l'*épicarde* ou *péricarde viscéral*, qui tapisse la face externe du tube. L'épicarde est responsable de la formation des artères coronaires, en particulier leur revêtement endothélial et leur couche musculaire.

FORMATION DE LA BOUCLE CARDIAQUE

Le tube cardiaque continue de s'allonger à sa partie crâniale par apport de cellules issues du second champ cardiaque (Fig. 13.2). Cet allongement est essentiel à la mise en place du ventricule

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

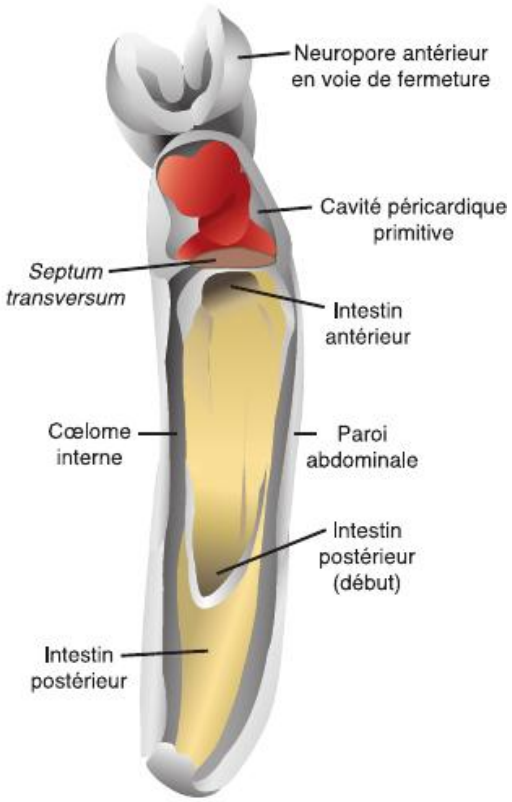


Figure 13.6 / Vue frontale d'un embryon montrant le cœur dans la cavité péricardique et le tube digestif en voie de développement avec les orifices de l'intestin antérieur et de l'intestin postérieur. Les tubes cardiaques primitifs droit et gauche ont fusionné en un tube unique sauf à l'extrémité caudale où ils demeurent séparés. Les extrémités caudales du tube cardiaque, avec le sinus veineux, s'enchâssent dans le *septum transversum* tandis que les gros vaisseaux efférents débouchent dans le sac aortique et les arcs aortiques.

droit et de l'émergence des gros vaisseaux (bulbe et tronc artériel à la source d'une partie de l'aorte dorsale et de l'artère pulmonaire) ainsi qu'au processus de formation de la boucle cardiaque. Si cet allongement est inhibé, on observe alors une variété de malformations des gros vaisseaux, tel un ventricule droit à double issue (l'aorte et l'artère pulmonaire proviennent du ventricule droit), un défaut de cloisonnement ventriculaire, une tétralogie de Fallot (voir Fig. 13.34), une atrésie pulmonaire (voir Fig. 13.36B) ou une sténose pulmonaire.

Comme la voie d'éjection s'agrandit et s'allonge, le tube cardiaque initialement rectiligne commence à s'infléchir à partir du 23e jour pour former la boucle cardiaque. La partie crâniale (pôle artériel) du tube se recourbe en direction ventrale et caudale et vers la droite (Fig. 13.7) ; sa partie auriculaire, caudale (pôle veineux), se recourbe en direction dorsocrâniale et vers la gauche (Fig. 13.7 et 13.8A). Cette incurvation, qui est probablement due à des modifications de la forme des cellules, conduit à la mise en place de la *boucle cardiaque*. Elle se termine au 28e jour. Au cours de l'inflexion du tube cardiaque, on voit apparaître, sur toute sa longueur, un certain nombre d'expansions localisées. La *partie auriculaire*, initialement paire et située à l'extérieur du péricarde, va former, par fusion de ses cavités droite et gauche, une oreillette (atrium) unique incorporée dans la cavité péricardique (Fig. 13.7). La *jonction auriculoventriculaire* (atrioventriculaire) reste étroite et forme le *canal auriculoventriculaire*, qui met en communication la partie gauche de l'oreillette commune et le ventricule embryonnaire primitif (Fig. 13.9). Le *bulbe* reste étroit, sauf dans son tiers proximal. Cette portion formera la *partie trabéculée du ventricule droit* (Fig. 13.7 et 13.9). Sa portion moyenne, le *cône artériel*, formera la voie d'éjection des deux ventricules. La partie distale du bulbe donnera le *tronc artériel*, représentant l'origine et la partie proximale de l'aorte et de l'artère pulmonaire (Fig. 13.9). La jonction entre le ventricule et le bulbe, marquée extérieurement par le *sillon bulboventriculaire* (Fig. 13.7C) reste également étroite. Elle constitue l'*orifice interventriculaire primitif* (Fig. 13.9). Ainsi, par ces plicatures, le tube cardiaque s'organise en régions selon un axe craniocaudal partant du tronc et du cône artériels vers le futur ventricule droit, puis le ventricule gauche et enfin la région auriculaire (atriale) (Fig. 13.7A-C). Après la *formation de la boucle*, le tube cardiaque à parois primitivement lisses, commence à présenter dans deux régions bien définies d'épais trabécules, juste en amont et en aval de l'orifice interventriculaire primitif (Fig. 13.9). Dans la portion auriculaire et les autres régions du bulbe, la paroi reste temporairement lisse. Si le cœur demeure, à ce stade, un tube unique, son aspect extérieur suggère déjà sa future division en quatre cavités. Le *ventricule primitif*, dont la structure est à présent trabéculée, est appelé *ventricule gauche primitif* car il constituera la majeure partie du ventricule gauche définitif. De même, le premier tiers trabéculé du bulbe artériel devient le *ventricule droit primitif* (Fig. 13.9).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

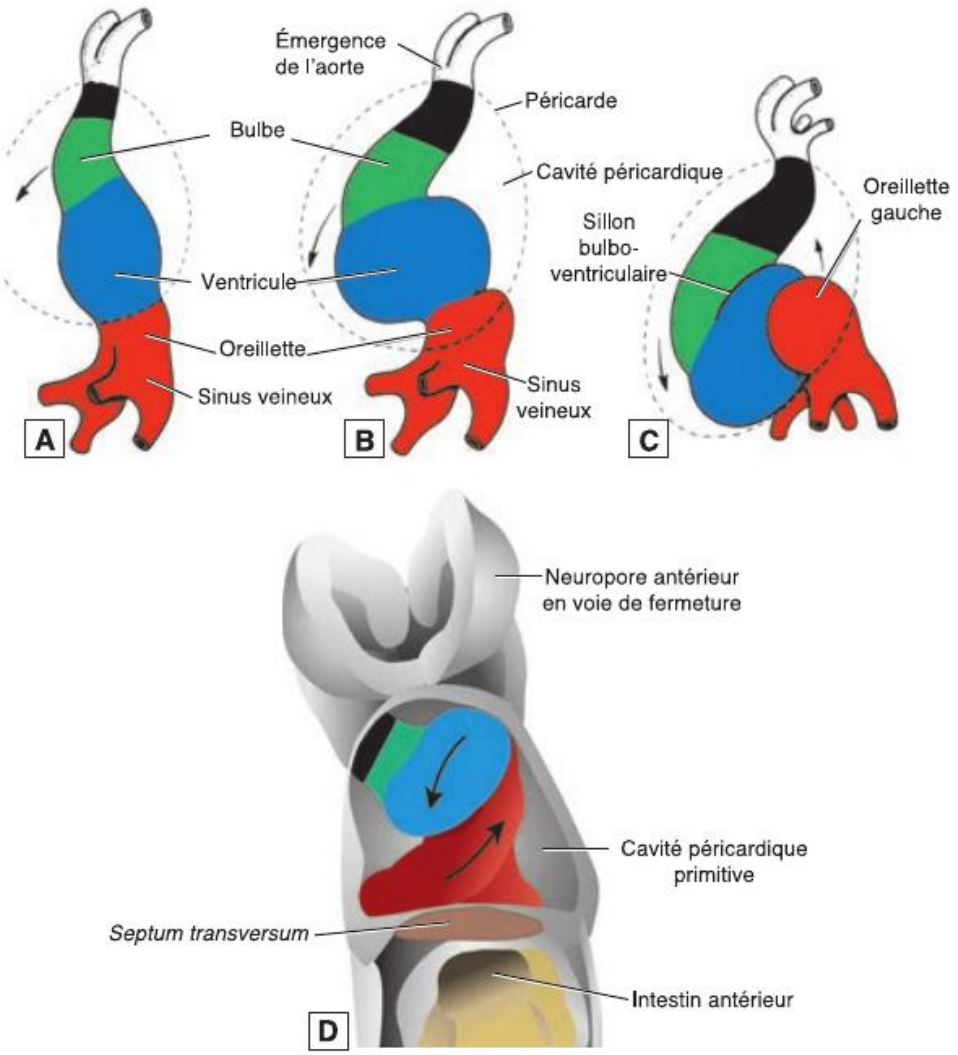


Figure 13.7 / Formation de la boucle cardiaque. **A.** 22 jours. **B.** 23 jours. **C.** 24 jours. **D.** Vue frontale du tube cardiaque initialement rectiligne en train de former sa boucle dans la cavité péricardique. Le ventricule primitif se déplace en avant et à droite tandis que la région auriculaire se déplace en arrière et à gauche (flèches). La zone en noir est issue de l'aire cardiaque secondaire.

Le cône et le tronc artériels, situés initialement du côté droit de la cavité péricardique, se déplacent progressivement vers une position plus médiane. Ce changement de position résulte de l'apparition des deux oreillettes en formation sous forme de dilatations latérales au niveau de l'oreillette primitive, qui font saillie de chaque côté du bulbe (Fig. 13.8B et 13.9).

Applications cliniques

Anomalies de la mise en place de la boucle cardiaque

La *dextrocardie* est due à une inversion de la boucle cardiaque qui se met en place à gauche au lieu de se faire à droite, si bien que le cœur siège et se développe dans l'hémithorax droit. Cette anomalie peut être induite durant la gastrulation, au moment de la latéralisation, ou un peu plus tard lors de la formation de la boucle cardiaque. Elle peut survenir associée à un *situs inversus* total, ou associée à une *hétérotaxie* (*situs inversus* limité à certains organes) (voir chapitre 5, p. 77).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

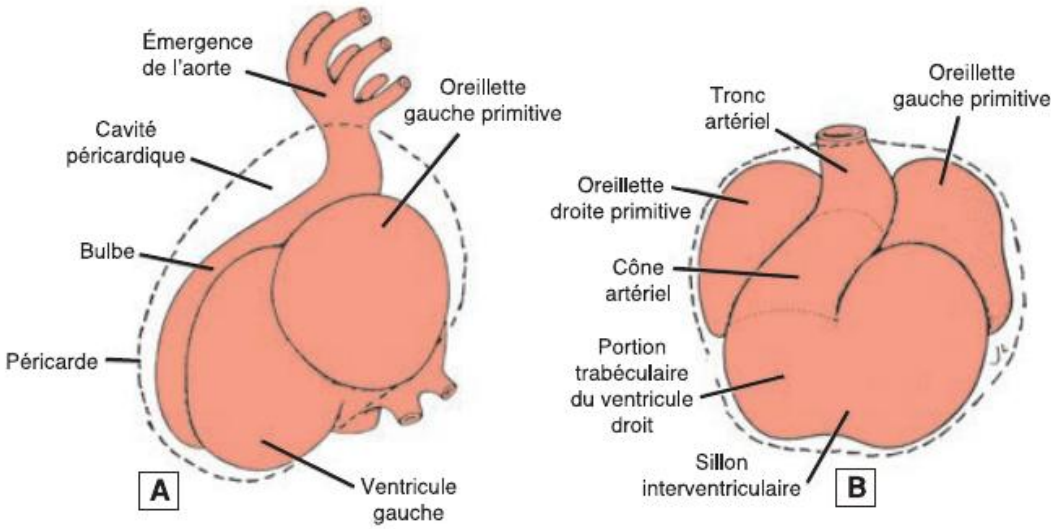


Figure 13.8 / Cœur d'embryon de 5 mm (environ 28 jours). **A.** Profil gauche. **B.** Vue frontale. Remarquer la segmentation du bulbe cardiaque en tronc artériel, cône artériel et partie musculaire trabéculée du ventricule droit. En pointillés, le péricarde.

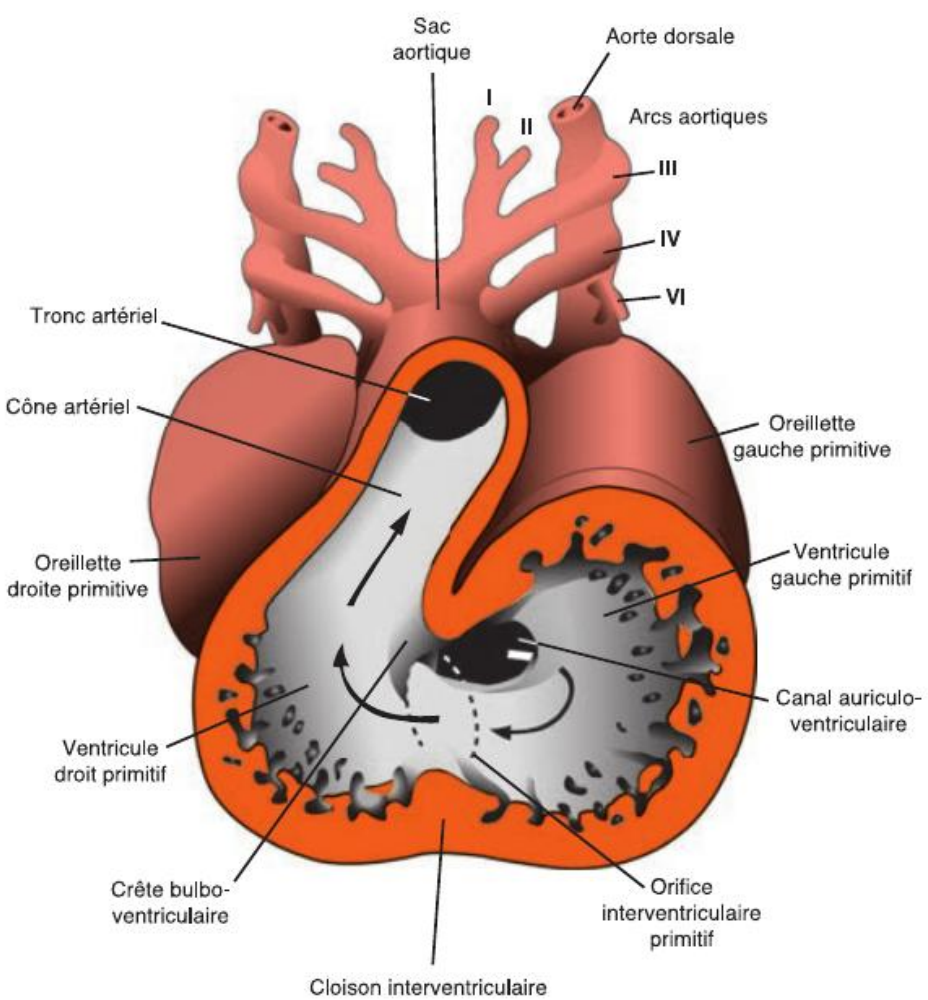


Figure 13.9 / Coupe frontale d'un cœur d'embryon de 30 jours montrant l'orifice interventriculaire primitif et l'abouchement de l'oreillette dans le ventricule gauche primitif. Remarquer la crête bulboventriculaire. Les flèches indiquent la direction du courant sanguin.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

RÉGULATION MOLÉCULAIRE DU DÉVELOPPEMENT CARDIAQUE

Les signaux émis par la partie antérieure (crâniale) de l'entoblaste induisent la région à l'origine du cœur à partir de la splanchnopleure environnante grâce à l'expression du facteur de transcription *NKX2.5*. Cette signalisation nécessite la sécrétion des protéines *BMP2* et *BMP4* par l'entoblaste et le mésoblaste latéral. En même temps, l'activité des *protéines WNT*-3A et 8, sécrétées par le tube neural, doit être bloquée parce qu'elles-mêmes inhibent normalement le développement du cœur. Les inhibiteurs (*Crescent* et *Cerberus*) de ces protéines *WNT* sont produits par les cellules entoblastiques immédiatement adjacentes au mésoblaste devant former le cœur, au niveau de la moitié antérieure de l'embryon. La combinaison de l'expression des BMP et de l'inhibition des WNT par *Crescent* et *Cerberus* provoque l'expression de *NKX2.5*, le gène maître responsable de l'organogenèse du cœur (Fig. 13.1 et 13.10). *BMP* stimule aussi l'expression de *FGF8* (facteur 8 de croissance fibroblastique) qui est important pour l'expression des protéines spécifiques du cœur.

Une fois que le tube cardiaque est en place, sa partie veineuse est spécifiée par l'*acide rétinoïque* produit par le mésoblaste adjacent aux ébauches des sinus veineux et des oreillettes. À la suite de cette première exposition à l'acide rétinoïque, ces structures expriment le gène de la rétinaldéhyde déshydrogénase, qui leur permet de produire leur propre acide rétinoïque et ainsi de se spécifier pour donner les structures les plus caudales. De plus faibles concentrations en acide rétinoïque dans les parties les plus crâniales (ventricules et voies d'éjection) contribuent à la spécification de ces territoires. L'importance et les rôles complexes de l'acide rétinoïque dans l'organogenèse du cœur expliquent pourquoi ce composé et ses dérivés peuvent être à la source de nombreuses malformations cardiaques.

NKX2.5 comporte un homéodomaine et il est un homologue du gène *tinman* connu pour réguler le développement du cœur chez la drosophile. *TBX5* est un autre facteur de transcription qui contient un motif de liaison à l'ADN connu sous le nom de *T-box*. Exprimé plus tardivement que *NKX2.5*, il joue un rôle important dans le cloisonnement du cœur.

La mise en place de la boucle cardiaque dépend aussi des gènes inducteurs de la latéralisation, *Nodal* et *Lefty2*. Ces gènes induisent l'expression du facteur de transcription *PITX2* dans le mésoblaste latéral gauche. *PITX2* pourrait jouer un rôle dans la mise en place et les fonctions des molé-

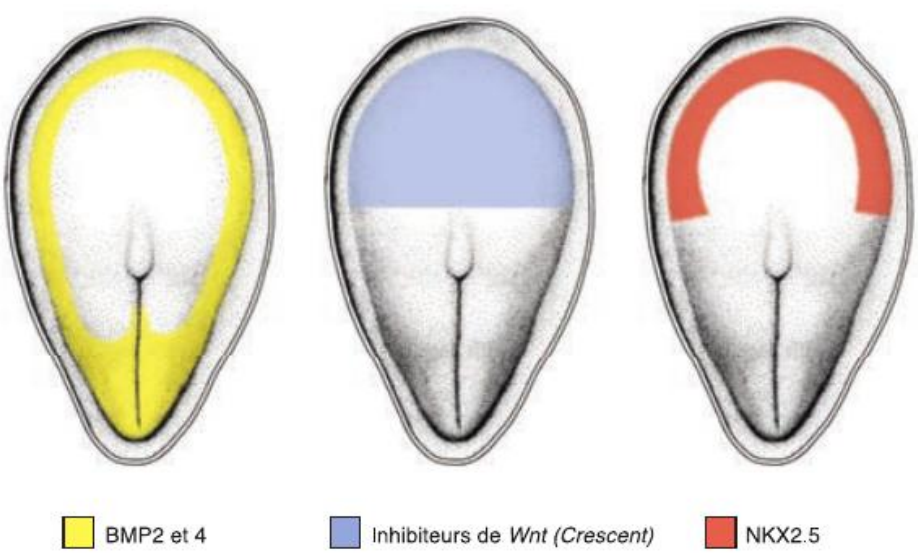


Figure 13.10 / Induction du développement cardiaque. Les BMP sécrétées par l'entoblaste et le mésoblaste latéral en association avec l'inhibition de l'expression de *WNT* par *Crescent* dans la moitié antérieure de l'embryon, induisent l'expression de *NKX2.5* dans la région du mésoblaste latéral où se formera le cœur (splanchnopleure). *NKX2.5* est responsable de l'induction du cœur.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

cules de la matrice extracellulaire qui contribuent à la formation de la boucle cardiaque. De plus, *NKX2.5* stimule l'expression de *HAND1* et *HAND2*, des facteurs de transcription qui sont exprimés dans le tube cardiaque primitif et qui, plus tard, ne seront respectivement exprimés que dans les futurs ventricules gauche (*HAND1*) ou droit (*HAND2*). Les effecteurs situés en aval de ces gènes participent aussi à la constitution de la boucle cardiaque. *HAND1* et *HAND2*, sous la régulation de *NKX2.5*, contribuent aussi à la croissance et à la différenciation des ventricules.

L'élongation de la voie d'éjection à partir du second champ cardiaque dépend en partie de *SHH*, exprimé par l'entoblaste des arcs branchiaux (voir chapitre 17, p. 341). *SHH* stimule la prolifération des cellules de ce champ, *via* son récepteur Patched (voir chapitre 1, p. 10). Dans le même temps, *Notch*, *via* son ligand *JAG1* (voir chapitre 1, p. 12), favorise l'expression des FGF dans le second champ cardiaque régulant la migration et la différenciation des cellules des crêtes neurales indispensables au cloisonnement des gros vaisseaux efférents (voir p. 233) et au développement et à l'organogenèse des arcs aortiques (voir p. 241). Des mutations de *SHH*, *Notch* et *JAG1* sont responsables de malformations des gros vaisseaux, des arcs aortiques et du cœur.

DÉVELOPPEMENT DU SINUS VEINEUX

Au milieu de la 4^{e} semaine, le *sinus veineux* reçoit le sang veineux au niveau de ses cornes à partir de trois veines importantes, à *droite* et *gauche* (Fig. 13.11A). Il s'agit de la *veine vitelline* ou *omphalomésentérique*, de la *veine ombilicale*, et de la *veine cardinale commune*. Au début, il existe une large communication entre la partie médiane du sinus et l'oreillette. Secondairement, l'orifice du sinus se déplace vers la droite (Fig. 13.11B). Ce déplacement est dû aux shunts gauche-droite qui se produisent entre la 4^{e} et la 5^{e} semaine du développement au niveau du système veineux.

Après involution de la veine ombilicale droite et de la veine vitelline gauche durant la 5^{e} semaine, la corne gauche du sinus perd rapidement de son importance (Fig. 13.11B). Puis, lorsque la veine cardinale commune gauche s'oblitère, à la 10^{e} semaine, il ne reste de la corne gauche du sinus que la *veine oblique de Marshall et le sinus coronaire* (Fig. 13.12).

Par suite des shunts gauche-droite, la corne droite du sinus et les veines droites augmentent considérablement de taille. Il s'ensuit que la corne droite, qui constitue dès lors la seule communication entre le sinus veineux initial et l'oreillette, va progressivement s'incorporer dans l'oreillette droite pour en former la paroi lisse (Fig. 13.13). Son orifice, l'*orifice sino-auriculaire*, est flanqué de chaque côté d'un repli valvulaire : les *valvules veineuses droite et gauche* (Fig. 13.13A) qui se réunissent en haut et en arrière pour former une crête : le *septum spurium* (Fig. 13.13A). Au début, ces valvules sont de grande taille mais, lorsque la corne droite du sinus est incorporée à la paroi de l'oreillette, la valvule veineuse gauche et le *septum spurium* fusionnent avec le septum interauriculaire qui est en train de se développer (Fig. 13.13B). La partie supérieure de la valvule droite disparaît entièrement. Son extrémité inférieure donne deux territoires : la *valvule de la veine cave inférieure* (ou d'Eustachi) et la *valvule du sinus coronaire* (dite de Thébésius) (Fig. 13.13B). La limite entre la portion trabéculée de l'oreillette droite et la portion lisse (*sinus venarum*) qui est issue de la corne droite du sinus est marquée par la *crête terminale* (Fig. 13.13B).

CLOISONNEMENT DU CŒUR

Les principales cloisons cardiaques (septa) se forment essentiellement entre le 27^{e} et le 37^{e} jour, période durant laquelle la taille de l'embryon passe de 5 mm à environ 17 mm. Un premier mode de cloisonnement (septation) est réalisé par la croissance active de deux masses tissulaires qui se rapprochent l'une de l'autre jusqu'à la fusion, divisant ainsi la lumière en deux canaux séparés (Fig. 13.14A, B). Un tel cloisonnement peut aussi provenir de la croissance d'une seule masse cellulaire qui rejoint la paroi opposée (Fig. 13.14C). La formation de ces masses tissulaires appelées *bourrelets endocardiques*, est sous la dépendance de la mise en place de la matrice extracellulaire ainsi que des phénomènes de prolifération et migration cellulaire eux-mêmes. Ainsi dans les régions où de

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

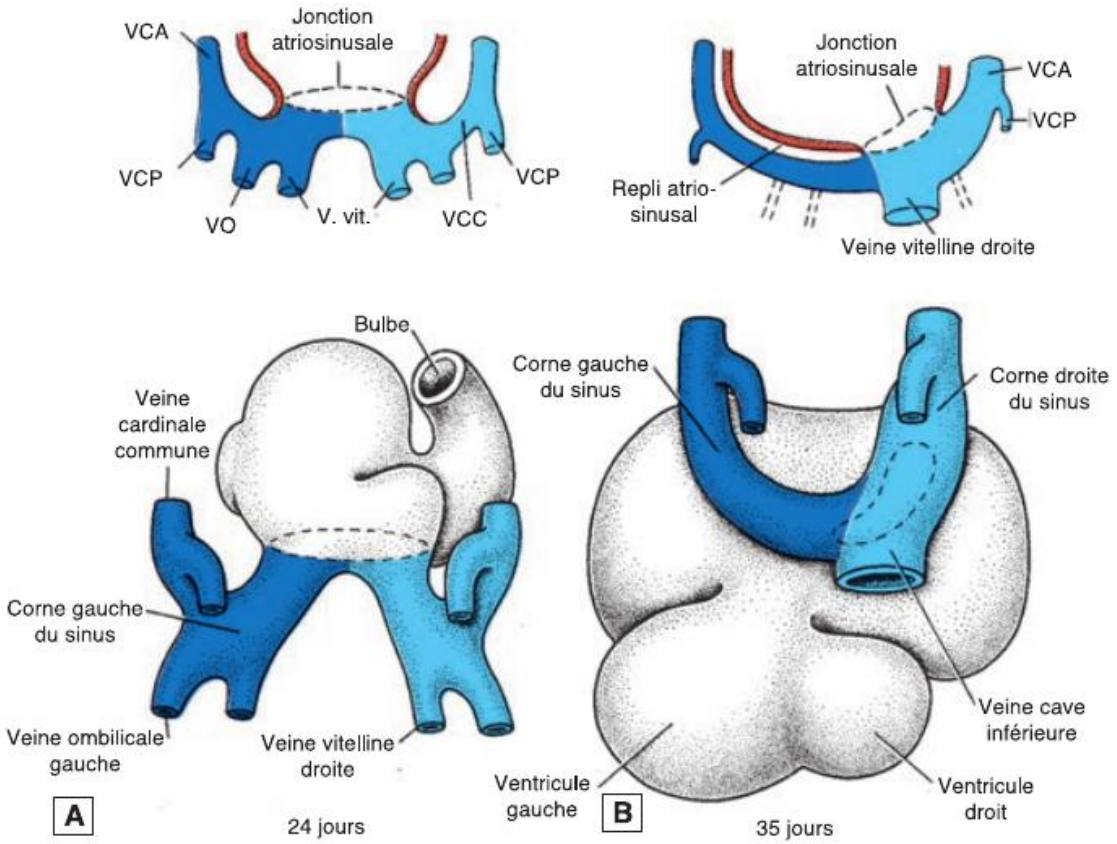


Figure 13.11 / Deux stades du développement du sinus veineux et des gros troncs veineux vus par l'arrière. Les pointillés en **A** et **B** marquent l'entrée du sinus veineux dans la cavité auriculaire. **A.** À environ 24 jours. **B.** Vers 35 jours. Chaque dessin est surmonté d'un schéma montrant en coupe transversale la disposition des grosses veines et leurs rapports avec l'oreillette. VCA : veine cardinale antérieure ; VCP : veine cardinale postérieure ; VO : veine ombilicale ; V. vit. : veine vitelline ; VCC : veine cardinale commune.

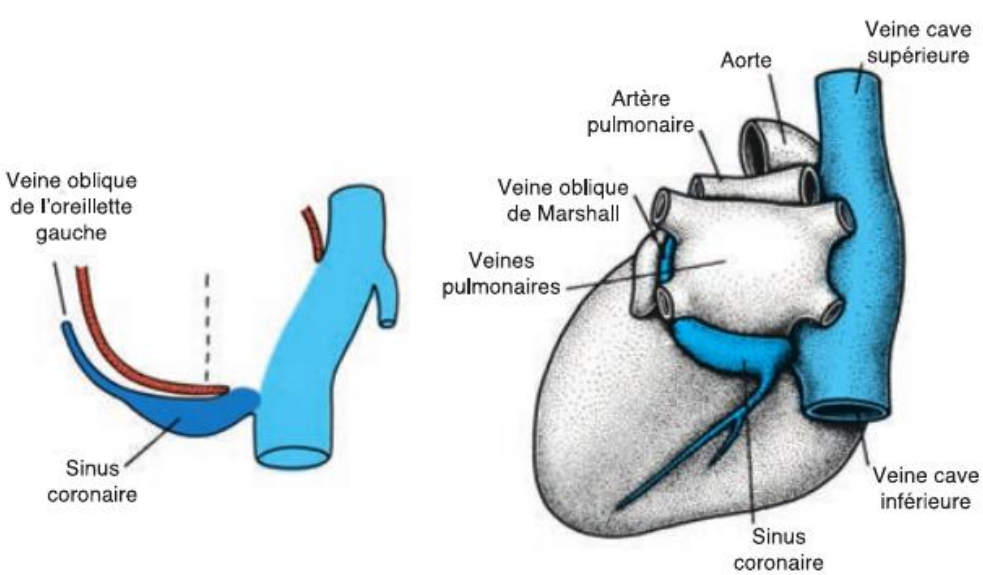


Figure 13.12 / Stade final du développement du sinus veineux et des gros troncs veineux.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

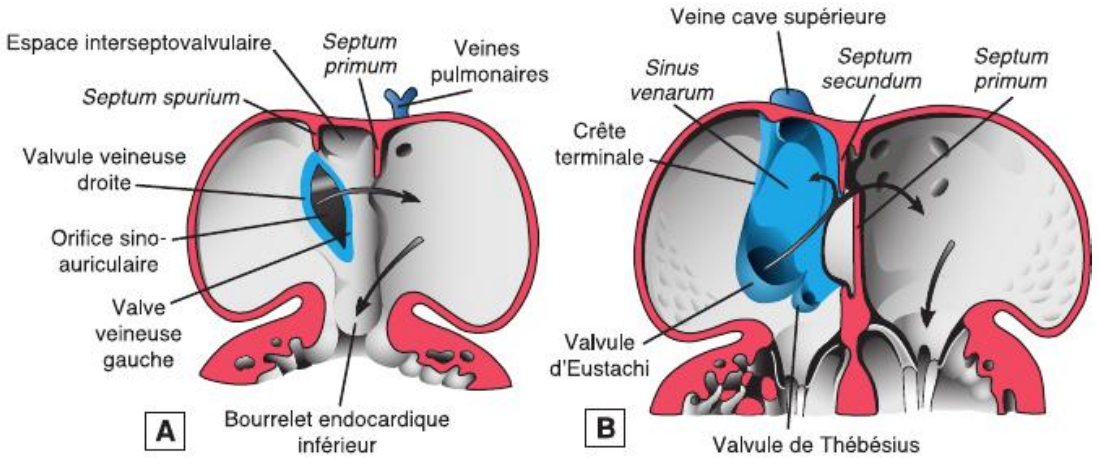


Figure 13.13 / Vue ventrale de coupes frontales du cœur au niveau du canal auriculoventriculaire pour montrer l'évolution des valvules veineuses et de la paroi interne des oreillettes. **A.** À 5 semaines. **B.** Au stade fœtal. Le *sinus venarum* (en bleu) a une paroi lisse ; il dérive de la corne droite du sinus veineux. Les flèches représentent le flux sanguin.

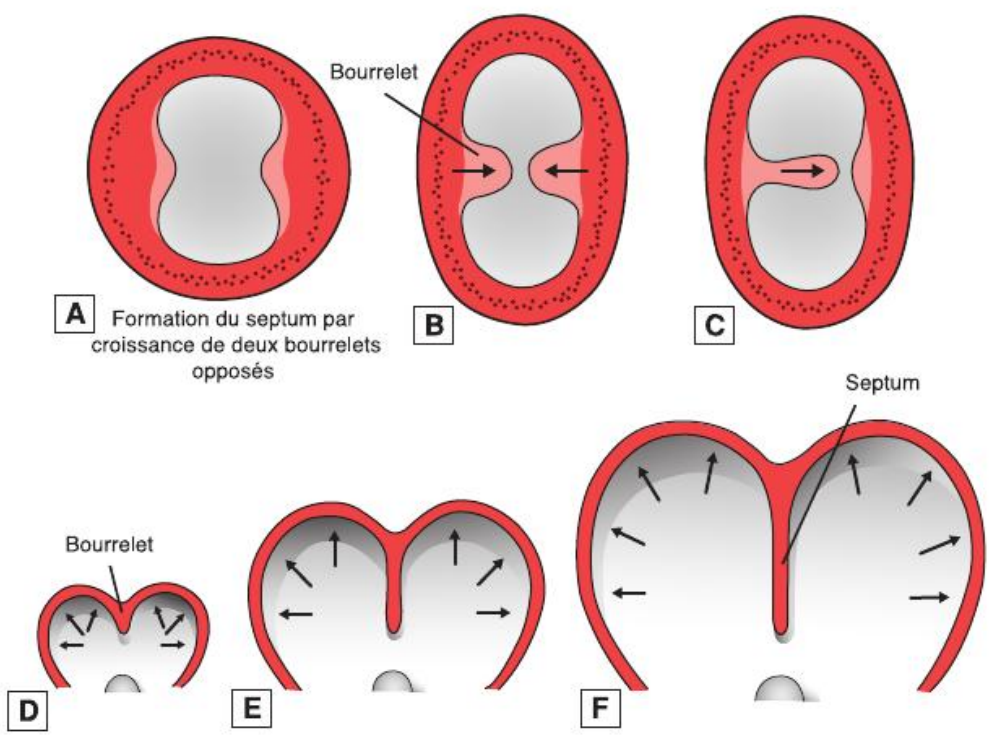


Figure 13.14 / **A et B.** Cloisonnement (formation de septum) du cœur par apparition de deux bourrelets qui s'accroissent, se rejoignent et fusionnent. **C.** Cloisonnement à partir d'un seul bourrelet, tel le *septum primum* ou le *septum secundum*. **D à F.** Cloisonnement du cœur par la réunion de deux parties de la paroi de cavités en expansion. Ce type de septum ne peut, à lui seul, aboutir à un cloisonnement complet.

tels bourrelets se développent, il y a une augmentation de la synthèse de la matrice extracellulaire qui produit ces protrusions tapissées d'endocarde dans la lumière. (Fig. 13.15A, B). Elles forment les bourrelets endocardiques, qui se développent dans la *région auriculoventriculaire* et dans la région du *tronc et du cône artériels*. Dans ces localisations, elles contribuent à la formation des *septa inter-auriculaire* et *interventriculaire* (*au niveau de la portion membraneuse*), des *canaux et valves auri-*

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

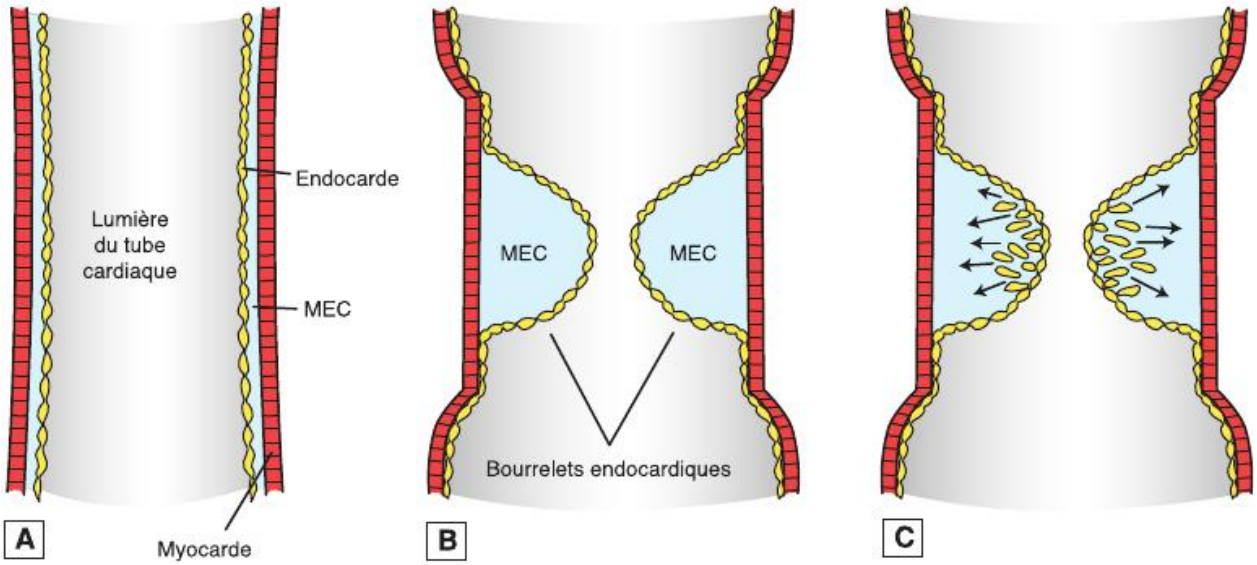


Figure 13.15 / Schémas montrant le développement de bourrelets endocardiques. **A.** Au départ, la paroi du tube cardiaque comprend le myocarde et l'endocarde séparés par une fine couche de matrice extracellulaire (MEC). **B.** Les bourrelets se forment comme des expansions de la MEC dans le canal auriculoventriculaire et dans les gros vaisseaux efférents. **C.** Les cellules migrent dans les bourrelets et prolifèrent : dans le canal auriculoventriculaire, elles dérivent de l'endocarde ; dans les vaisseaux efférents, elles dérivent des crêtes neurales (voir p. 233).

culoventriculaires (Fig. 13.16), et des *orifices aortique et pulmonaire* (voir Fig. 13.20). Les bourrelets se remplissent de cellules qui migrent et prolifèrent à l'intérieur de la matrice : dans les bourrelets auriculoventriculaires, les cellules proviennent de l'endocarde. Elles se détachent de leurs voisines et migrent dans la matrice (Fig. 13.15C) ; dans les bourrelets du conotronc, ces cellules dérivent des crêtes neurales crâniales qui ont migré dans la région des vaisseaux efférents (voir p. 233 et Fig. 13.30). En raison de leur localisation stratégique, des anomalies dans la formation de ces bourrelets peuvent provoquer des malformations cardiaques, tel un défaut de cloisonnement interauriculaire ou interventriculaire ou des anomalies impliquant les *gros vaisseaux* (*transposition des gros vaisseaux, tronc artériel commun, tétralogie de Fallot*).

Un deuxième mécanisme peut présider à la formation d'un septum, qui n'implique pas les bourrelets. C'est le cas, par exemple dans la paroi de l'oreillette ou du ventricule lorsqu'une étroite bande de tissu cesse de s'accroître tandis que, de part et d'autre, les régions voisines grandissent rapidement. Il se forme alors une crête étroite entre les deux parties en expansion (Fig. 13.14D, E). Lorsque la croissance de ces deux parties se poursuit de chaque côté de la portion étroite, les deux parois se rapprochent l'une de l'autre et peuvent fusionner. Dans cette éventualité, les deux parois fusionnées forment un septum (Fig. 13.14F). Ce septum ne sera jamais une cloison complète et il persistera un étroit canal de communication entre les deux cavités. Ce canal ou cet orifice peut être fermé secondairement par une prolifération tissulaire de voisinage. C'est un septum de ce type qui contribue en partie au cloisonnement des oreillettes et des ventricules.

● Cloisonnement interauriculaire

À la fin de la 4e semaine se développe une crête falciforme à partir du toit de l'oreillette primitive commune. C'est l'ébauche du *septum primum* (Fig. 13.13A et 13.16A, B). Les deux faces de cette crête se prolongent vers les bourrelets endocardiques formés dans le canal auriculoventriculaire. L'orifice entre la limite inférieure du *septum primum* et les bourrelets endocardiques auriculoventriculaires constitue l'*ostium primum* (Fig. 13.16A, B). Par la suite, cet *ostium primum*

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

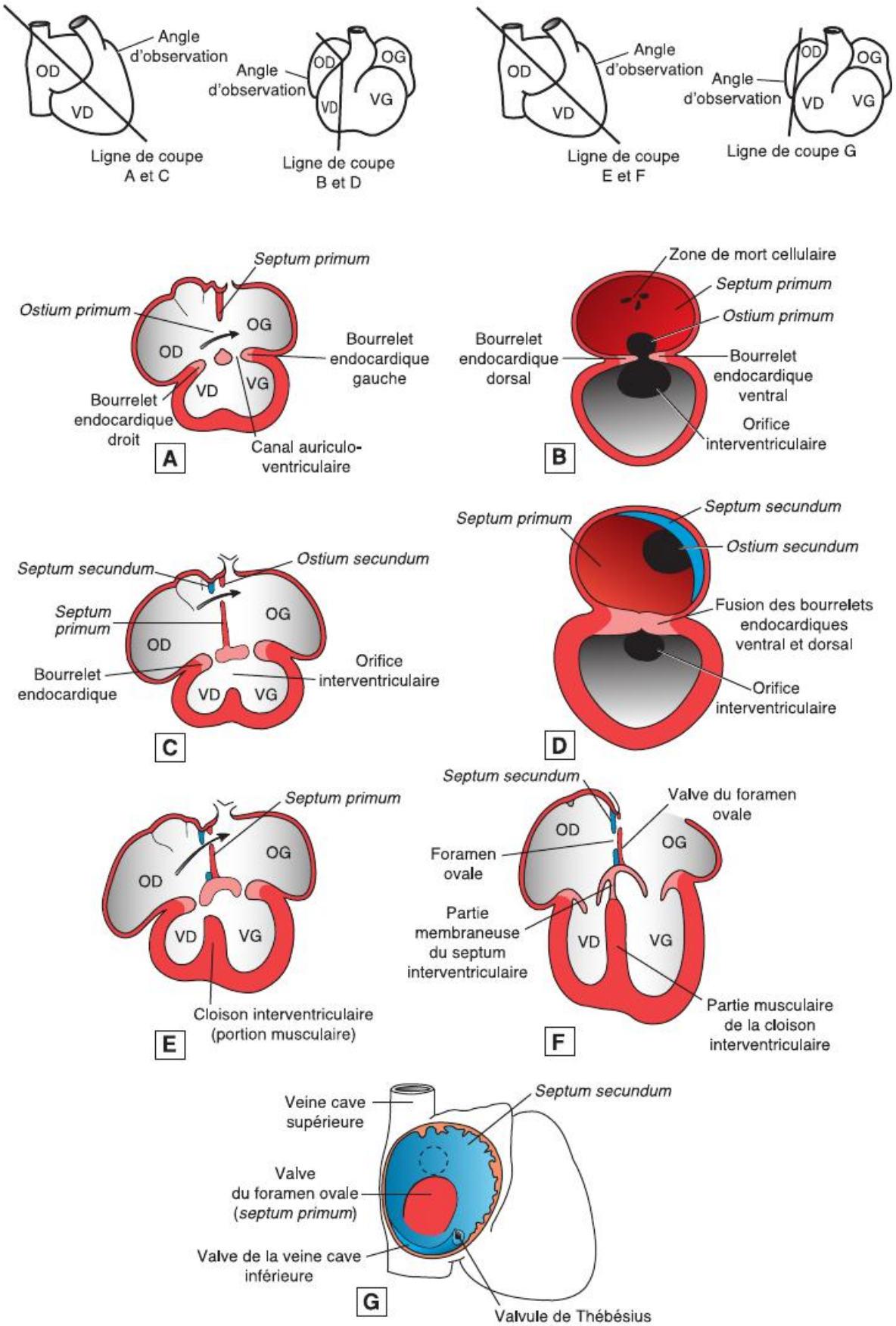


Figure 13.16 / Schéma du cloisonnement des oreillettes à divers stades du développement. **A.** À environ 30 jours (6 mm). **B.** Au même stade mais vu de droite. **C.** À environ 33 jours (9 mm). **D.** Même stade que **C**, mais vu de droite. **E.** À environ 37 jours (14 mm). **F.** Chez le nouveau-né. **G.** Aspect de la face droite de la cloison inter-auriculaire chez le nouveau-né.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

va être fermé par des expansions des bourrelets endocardiques supérieur et inférieur (NdT : ces expansions constituent le *septum intermedium)* le long du bord du *septum primum* (Fig. 13.16C, D). Avant que la fermeture ne soit complète, apparaissent dans le *septum primum*, des perforations provoquées par des phénomènes d'*apoptose*, qui vont confluer pour former l'*ostium secundum*, permettant le passage du sang de l'oreillette droite vers l'oreillette gauche primitive (Fig. 13.16B, D).

Lorsque la lumière de l'oreillette droite s'agrandit par incorporation de la corne du sinus, un nouveau repli en forme de croissant apparaît. Il en résulte la formation d'un nouveau septum, le *septum secundum* (Fig. 13.16C, D). Ce septum ne réalise jamais une séparation complète de la cavité auriculaire primitive, il a un bord inférieur libre (Fig. 13.16F, G). Son extrémité s'étend, vers le bas, jusqu'au canal auriculoventriculaire. Au cours du développement ultérieur, la valvule veineuse gauche et le *septum spurium* viennent fusionner avec la face droite du *septum secundum* (Fig. 13.13B, 13.16E, F). Le bord libre concave du *septum secundum* vient recouvrir l'*ostium secundum* laissant néanmoins une ouverture entre les deux cavités auriculaires, le *foramen ovale* (NdT : anciennement dénommé trou de Botal). Lorsque la partie supérieure du *septum primum* disparaît progressivement, la partie inférieure restante devient la *valvule du foramen ovale*. La communication entre les deux oreillettes est alors constituée par une longue fente oblique (Fig. 13.16E-G), laissant passer le sang de l'oreillette droite vers l'oreillette gauche (voir flèches dans les figures 13.13B et 13.16E).

Après la naissance, lorsque la circulation pulmonaire se met en route et que la pression sanguine dans l'oreillette gauche augmente, le bord supérieur du *septum primum* vient s'appliquer contre le *septum secundum*, fermant le foramen ovale. Les deux oreillettes sont alors séparées l'une de l'autre. Dans 20 % des cas environ, la fusion est incomplète, il persiste une petite communication oblique entre les deux oreillettes. Cette anomalie, connue sous le nom de foramen ovale *perméable à la sonde*, n'entraîne pas de shunt intracardiaque anormal du sang.

Formation de l'oreillette gauche et de la veine pulmonaire

Tandis que l'oreillette primitive droite s'agrandit par incorporation de la corne droite du sinus veineux, l'oreillette primitive gauche s'agrandit également. Dans le même temps, le mésenchyme situé à la partie caudale du mésocarde dorsal qui suspend le tube cardiaque dans la cavité péricardique (Fig. 13.17A), commence à proliférer. Ainsi, alors que le *septum primum* se développe vers le bas à partir du toit de l'oreillette commune, ce mésenchyme constitue une protrusion qui se développe avec le *septum primum* en direction du canal auriculoventriculaire (Fig. 13.17B, C). À l'intérieur de cette protrusion se développe *la veine pulmonaire* qui sera positionnée dans l'oreillette gauche en raison de la croissance et des mouvements de cette protrusion (Fig. 13.17C). La partie restante au contact de l'extrémité du *septum primum* contribue à la formation des bourrelets endocardiques dans le canal auriculoventriculaire (Fig. 13.17D). Le tronc veineux principal de la veine pulmonaire qui s'ouvre dans l'oreillette gauche envoie deux branches à chaque poumon. Ainsi, alors que l'expansion de l'oreillette gauche continue, ce tronc principal est incorporé dans la paroi postérieure au niveau de la formation de ses branches, conduisant à quatre ouvertures distinctes pour les veines pulmonaires dans la chambre auriculaire (Fig. 13.17D et 13.18).

Ainsi, chaque oreillette se développe par expansion (Fig. 13.14D-F) et par incorporation de structures vasculaires : le sinus veineux pour l'oreillette droite et le tronc de la veine pulmonaire pour la gauche (Fig. 13.18). L'oreillette gauche embryonnaire est presque exclusivement représentée au niveau du cœur adulte par l'*auricule gauche* à parois *trabéculées*, tandis que les zones à paroi lisse proviennent des veines pulmonaires (Fig. 13.18B). Du côté droit, l'oreillette droite embryonnaire primitive constituera l'*auricule droite* avec ses muscles pectinés, tandis que les parties à paroi lisse (*sinus venarum*) proviennent de la corne droite du sinus veineux (Fig. 13.18A).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

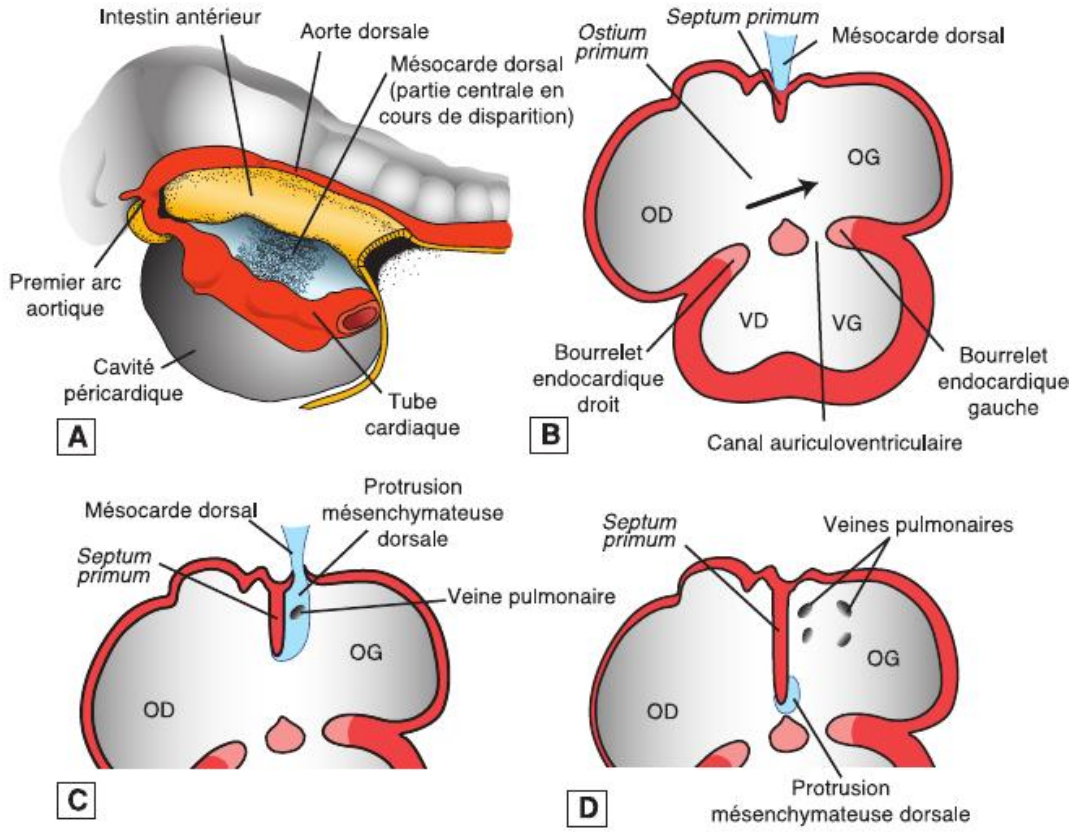


Figure 13.17 / A. Schémas montrant le tube cardiaque suspendu dans la cavité péricardique par le mésocarde dorsal, un méso dérivé du second champ cardiaque relié au mésoblaste entourant l'intestin primitif (voir Fig. 13.5C). À ce stade, la partie centrale du mésocarde disparaît de manière telle que seules les deux extrémités du tube cardiaque restent attachées par ce méso. **B et C.** Au pôle auriculaire, une partie du mésocarde dorsal prolifère pour former une protrusion mésenchymateuse qui pénètre dans la paroi auriculaire à la gauche du *septum primum*. La veine pulmonaire se forme à l'intérieur du mésenchyme de la protrusion et se positionne dans la paroi postérieure de l'oreillette gauche au fur et à mesure que la protrusion se développe en profondeur en parallèle avec le *septum primum*. **D.** Au départ, seul le tronc principal de la veine pulmonaire pénètre dans l'oreillette gauche, mais au fur et à mesure de l'expansion de cette oreillette, ce tronc est incorporé dans la paroi à un niveau où ses quatre branches divergent pour aller aux poumons. En conséquence, une fois que le processus d'expansion de l'oreillette est complet, il y a quatre orifices pour les veines pulmonaires dans l'oreillette gauche. Le reste de la protrusion reste à l'extrémité du *septum primum* et contribue aux bourrelets endocardiques autour du canal auriculoventriculaire.

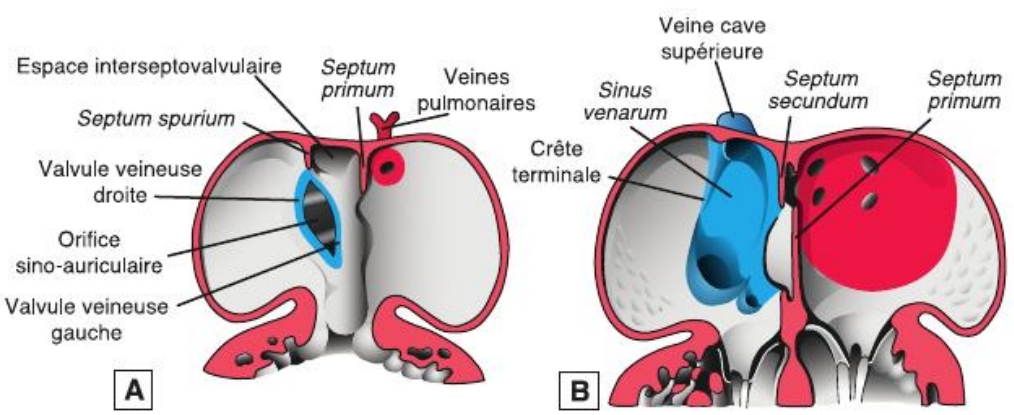


Figure 13.18 / Coupes frontales montrant le développement de la partie lisse de la paroi des oreillettes. La paroi du sinus veineux (en bleu) et les veines pulmonaires (en rouge) s'incorporent dans le cœur formant la partie lisse des parois des oreillettes.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Applications cliniques

Jusqu'à récemment, on considérait que la veine pulmonaire se mettait en place comme une expansion de l'oreillette gauche. Ce concept rendait difficile la compréhension de l'étiologie d'une malformation rare appelée *retour veineux pulmonaire anormal total*, dans laquelle les veines pulmonaires s'abouchent dans d'autres vaisseaux ou directement dans l'oreillette droite. Le fait que l'on comprenne aujourd'hui que la veine pulmonaire provient du mésocarde dorsal permet d'expliquer cette malformation par un positionnement anormal de la protrusion dorsale mésenchymateuse. Ainsi, un déplacement de cette protrusion vers la droite positionne la veine pulmonaire dans l'oreillette droite à la place de la gauche (20 % des cas), ou si la déviation sur la droite est plus prononcée, la veine peut s'aboucher dans la veine cave supérieure ou le tronc brachiocéphalique (50 % des cas). Comme le mésocarde dorsal est une structure de la ligne médiane, il n'est pas surprenant de retrouver cette anomalie chez des patients ayant une hétérotaxie.

● Cloisonnement du canal auriculoventriculaire

À la fin de la 4e semaine, on voit apparaître quatre bourrelets, au niveau du canal auriculoventriculaire. Ce sont les *bourrelets endocardiques auriculoventriculaires* : un de chaque côté, un à la limite dorsale (supérieure) et un à la partie ventrale (inférieure) du canal auriculoventriculaire (Fig. 13.19 et 13.20). Au début, le canal auriculoventriculaire ne donne accès qu'au ventricule gauche primitif. Il est séparé du bulbe cardiaque par la *crête bulbo* ou *conoventriculaire* (Fig. 13.9). Vers la fin de la 5e semaine, l'extrémité postérieure de la crête se termine à peu près au milieu de la base d'implantation du bourrelet endocardique supérieur et devient moins proéminente (Fig. 13.20). Comme le canal auriculoventriculaire s'élargit pendant ce temps vers la droite, le flux sanguin se fait alors directement à la fois vers le ventricule gauche primitif et le ventricule droit primitif.

En plus des bourrelets endocardiques inférieur et supérieur, deux autres bourrelets, les *bourrelets auriculoventriculaires latéraux*, apparaissent sur les bords droit et gauche du canal (Fig. 13.19 et 13.20). Pendant ce temps, les bourrelets supérieur et inférieur s'accroissent vers la lumière du canal et fusionnent, terminant la division du canal auriculoventriculaire en deux orifices auriculoventriculaires droit et gauche, vers la fin de la 5e semaine (Fig. 13.16B, D et 13.19).

Valves auriculoventriculaires

Après la fusion des bourrelets endocardiques, chaque orifice auriculoventriculaire est entouré par des proliférations localisées de tissu mésenchymateux (Fig. 13.21A). Par la suite, sous l'effet du flux sanguin, ces bourrelets se creusent sur leur face ventriculaire et s'amincissent. Ainsi sont constituées les valves qui deviennent fibreuses et ne restent attachées à la paroi ventriculaire que par des cordons musculaires (Fig. 13.21B, C). Par la suite, les fibres musculaires de ces cordons dégénèrent et font place à un tissu conjonctif dense. Les valves sont alors constituées de tissu conjonctif recouvert par de l'endocarde. Elles sont attachées par l'intermédiaire de *cordages tendi-*

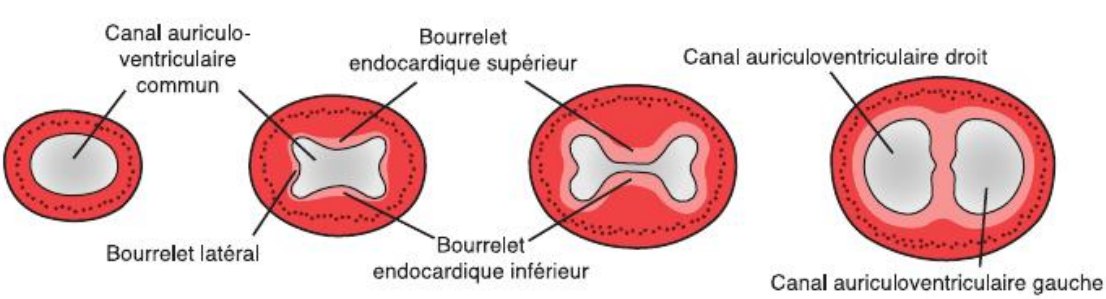


Figure 13.19 / Cloisonnement du canal auriculoventriculaire : de gauche à droite, aux 23e, 26e, 31e et 35e jours. L'orifice primitivement circulaire se développe progressivement dans le sens transversal.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

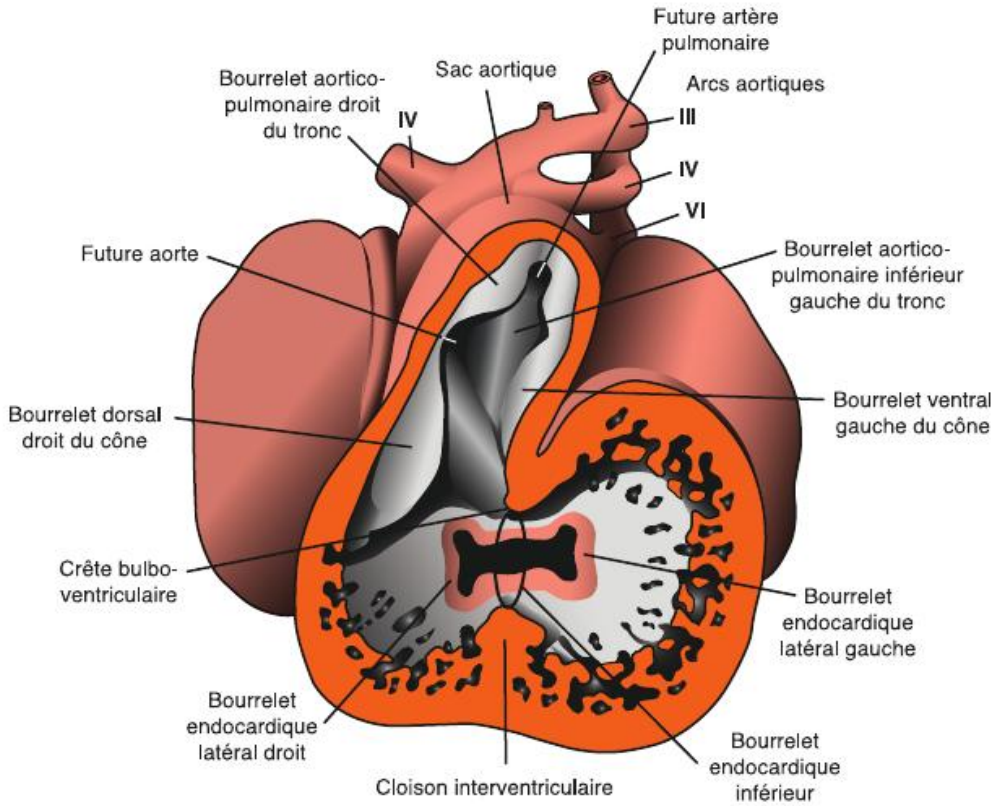


Figure 13.20 / Coupe frontale d'un cœur d'embryon de 35 jours (9 mm). À ce stade, le sang de l'oreillette commune passe dans le ventricule gauche primitif aussi bien que dans le droit. Remarquer le développement des bourrelets endocardiques du canal auriculoventriculaire et ceux du tronc et du cône artériels. L'anneau correspond à l'orifice interventriculaire primitif. Les flèches indiquent le sens du courant sanguin.

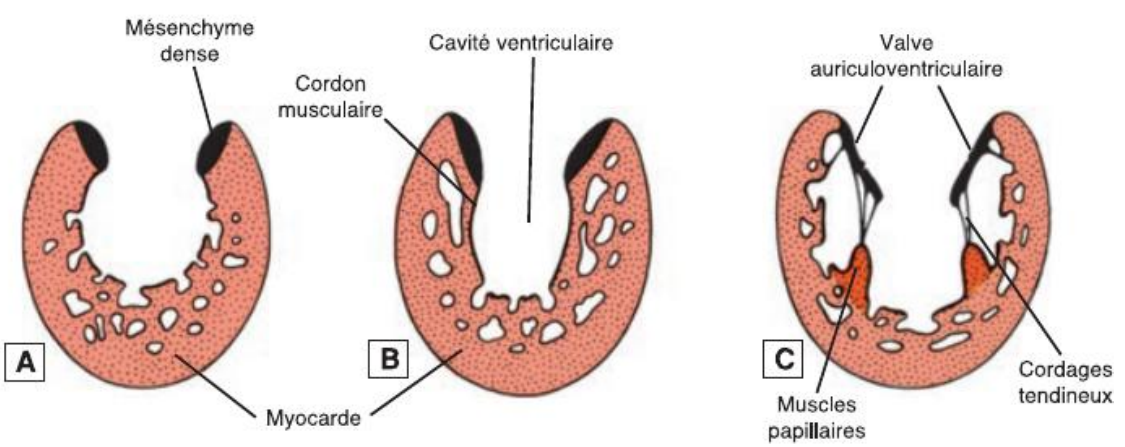


Figure 13.21 / Formation des valves auriculoventriculaires et des cordages tendineux. Remarquer comment les valves se détachent par évidement de la paroi ventriculaire, mais y restent amarrées par l'intermédiaire des cordages tendineux.

neux à de volumineux trabécules myocardiques de la paroi ventriculaire, qui constituent les *muscles papillaires*, (Fig. 13.21C). De cette manière, se forment dans le canal auriculoventriculaire gauche deux éléments valvulaires constituant la *valve mitrale*, et, dans le canal auriculoventriculaire droit, trois éléments valvulaires constituant la *valve tricuspide*.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Applications cliniques

Malformations cardiaques

Ce sont les plus fréquentes des malformations congénitales humaines ; leur fréquence est de *1 %* des malformations parmi les enfants nés vivants. Elle est dix fois plus élevée chez les mort-nés.

On estime que 12 % des enfants avec une malformation cardiaque ont une anomalie chromosomique et qu'à l'inverse 33 % des enfants avec une anomalie chromosomique ont une malformation cardiaque. De plus, 30 % des malformations cardiaques s'accompagnent d'autres malformations majeures. On estime à 2 % la participation de facteurs d'environnement, mais dans la majorité des cas il y a une intrication complexe entre facteurs génétiques et facteurs d'environnement (*malformations plurifactorielles*). Parmi les facteurs d'environnement, les agents tératogènes les plus classiques sont le *virus de la rubéole* et la *thalidomide*, mais il en est d'autres comme *l'acide rétinoïque* et ses dérivés (Accutane®), l'*alcool* et de nombreux autres composés. Des états pathologiques maternels, comme le *diabète* insulinodépendant, sont aussi considérés comme pouvant être cause de malformations cardiaques.

Les cibles des mécanismes tératogènes (génétiques ou environnementaux) concernent les cellules précurseurs des premier et second champs cardiaques, les cellules des crêtes neurales, les bourrelets endocardiques et tous les autres composants cellulaires importants pour le développement du cœur (Tab. 13.1, p. 240). Le fait qu'une même malformation puisse être due à des altérations de cibles distinctes (par exemple, la transposition des gros vaisseaux peut être due à une anomalie du second champ cardiaque ou des cellules des crêtes neurales) illustre l'hétérogénéité et les difficultés de classification épidémiologique des malformations cardiaques.

Les gènes régulant le développement cardiaque ont été identifiés et cartographiés. Des mutations responsables de malformations cardiaques ont été découvertes. Par exemple, des mutations affectant le gène spécifique du cœur *NKX2.5* en position 5q35, peuvent entraîner une communication interauriculaire (de type *ostium secundum*), une tétralogie de Fallot et un bloc auriculoventriculaire qui se transmettent de façon autosomique dominante. Des mutations du gène *TBX5* entraînent un *syndrome d'Holt-Oram* qui se caractérise par des anomalies du rayon radial du membre et une communication interauriculaire. Il peut également exister une communication interventriculaire au niveau de la partie musculaire de la cloison. Le syndrome d'Holt-Oram fait partie du groupe des *syndromes cœur-main* illustrant la possibilité, pour un même gène, de participer à de multiples processus de développement. Ainsi, *TBX5* régule le développement du membre supérieur et intervient dans le cloisonnement du cœur. Le syndrome d'Holt-Oram est transmis selon un mode autosomique dominant et sa fréquence est de 1/100 000 enfants nés vivants.

Des mutations de gènes codant pour des protéines du sarcomère provoquent une *cardiomyopathie hypertrophique* qui peut entraîner une mort subite chez l'athlète ou dans la population générale. C'est une maladie autosomique dominante et la plupart des mutations (45 %) concernent la chaîne lourde de la β-myosine (14q11.2). Ceci conduit à une hypertrophie cardiaque par désorganisation des cardiomyocytes qui peut perturber gravement les phénomènes d'éjection et/ou de conduction.

L'*inversion ventriculaire* est une pathologie dans laquelle un ventricule de type gauche est positionné à droite et est en connexion avec l'oreillette droite par une valve mitrale. Le ventricule de type droit est alors du côté gauche et est connecté à l'oreillette gauche à travers la valve tricuspide. On parle de *transposition des gros vaisseaux* de type gauche car l'artère pulmonaire débouche du ventricule de type gauche alors que l'aorte débouche du ventricule de type droit. Cependant les vaisseaux ont leur positionnement normal mais les ventricules sont inversés. Cette anomalie survient généralement au cours de la latéralisation et de la spécification des cœurs droit et gauche provoquée par ce mécanisme.

Le *syndrome du cœur droit ou gauche hypoplasique* est une pathologie rare (Fig. 13.22) qui provoque un développement anormal latéralisé. Dans la forme droite, le ventricule est très petit, l'artère pulmonaire est touchée et peut être atrétique ou sténosée et l'oreillette hypoplasique. Dans la forme gauche, le ventricule est aussi très petit, l'aorte peut

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

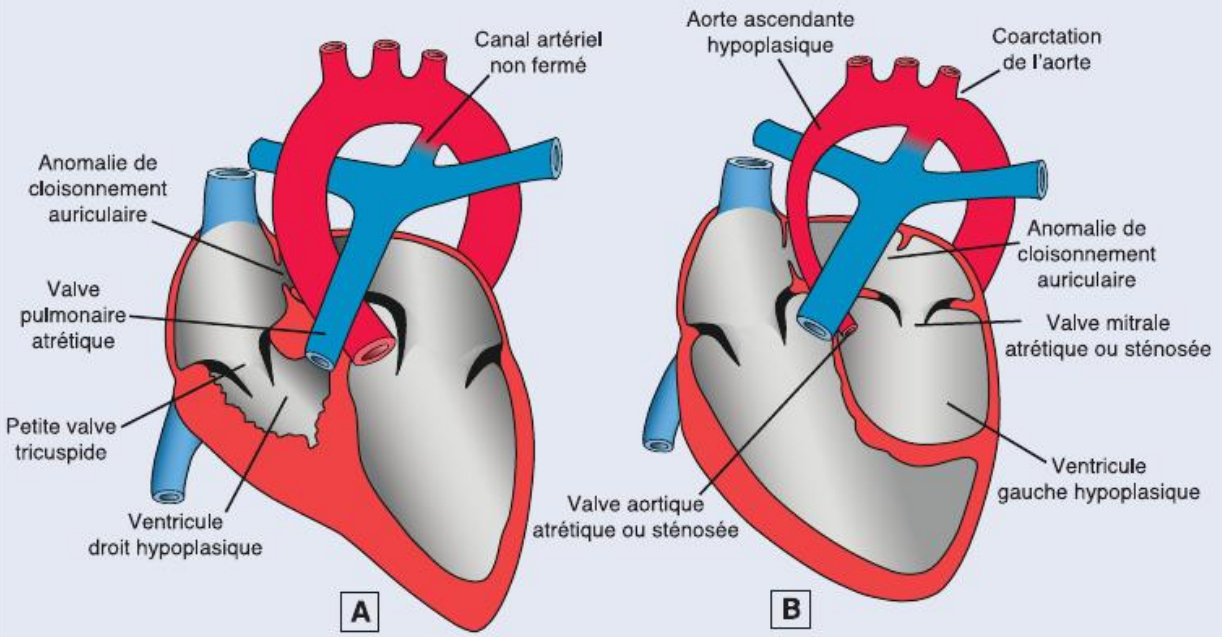


Figure 13.22 / **A.** Syndrome du cœur droit hypoplasique. **B.** Syndrome du cœur gauche hypoplasique. Il s'agit de pathologies rares qui provoquent une hypoplasie latéralisée. Dans la forme droite, le ventricule est très petit, l'artère pulmonaire est touchée et peut être atrétique ou sténosée et l'oreillette hypoplasique. Dans la forme gauche, le ventricule est aussi très petit, l'aorte peut être atrétique ou sténosée et l'oreillette hypoplasique. Les mécanismes impliqués semblent concerner une perturbation de la spécification des cellules souches droites ou gauches à un stade précoce du développement cardiaque.

être atrétique ou sténosée et l'oreillette hypoplasique. Les mécanismes impliqués semblent concerner une perturbation de la spécification des cellules souches droite ou gauche à un stade précoce du développement cardiaque.

Les *anomalies du cloisonnement des oreillettes* (communication interauriculaire) ont une fréquence de 6,4 cas pour 10 000 naissances ; elles sont deux fois plus fréquentes chez la fille que chez le garçon. L'une des plus importantes est la persistance de *l'ostium secundum*. Cette cardiopathie, caractérisée par une large communication interauriculaire est due soit à une résorption du *septum primum* causée par une apoptose trop importante (Fig. 13.23B, C), soit à un développement insuffisant du *septum secundum* (Fig. 13.23D, E). Si la communication est large, il peut en résulter un shunt intracardiaque gauche-droite important.

La plus grave des anomalies de ce groupe est l'agénésie complète de la cloison (Fig. 13.23F). Elle réalise une oreillette unique, ou *cœur triloculaire biventriculaire*, et est habituellement associée à d'autres malformations cardiaques sévères.

Le foramen ovale peut s'obturer anormalement au cours de la vie prénatale. Cette anomalie, appelée *fermeture prématurée du foramen ovale*, entraîne une hypertrophie massive de l'oreillette et du ventricule droits et une hypoplasie du ventricule gauche. La mort survient habituellement rapidement après la naissance.

Le rôle des *bourrelets endocardiques* du canal auriculoventriculaire ne se limite pas à diviser ce canal en deux orifices droit et gauche. Ils participent également à la constitution de la partie membraneuse du septum interventriculaire, ainsi qu'à la fermeture de l'*ostium primum* (Fig. 13.16). La région donne à l'échographie une image cruciforme dont l'élément vertical représente les septa interauriculaire et interventriculaire et dont l'élément horizontal correspond aux valves tricuspide et mitrale (Fig. 13.16E). L'intégrité de cette croix est un signe échographique important. L'absence de fusion de ces bourrelets détermine *une persistance du canal atrioventriculaire commun*, associée à une communication interauriculaire et interventriculaire (Fig. 13.24A). L'orifice interauriculaire et l'orifice

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

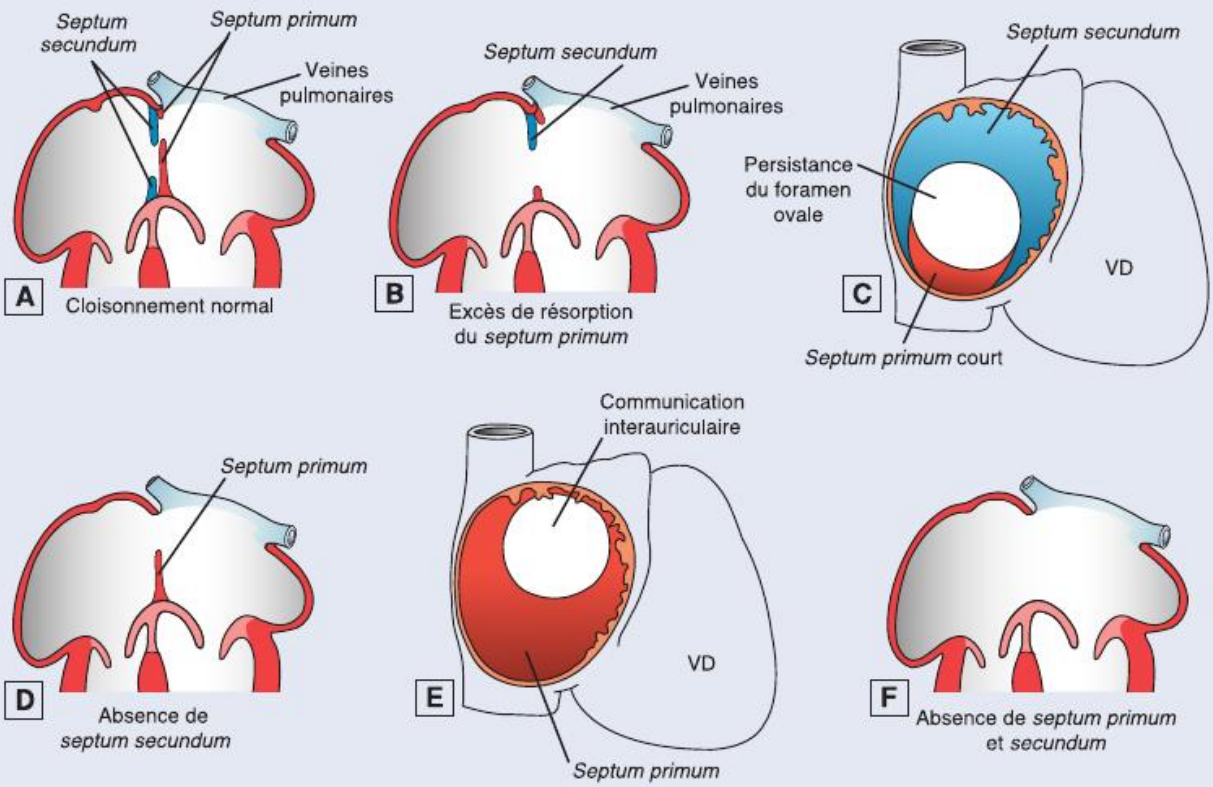


Figure 13.23 / A. Cloisonnement interauriculaire normal. **B et C.** Persistance d'un foramen ovale par résorption excessive du *septum primum*. **D et E.** Malformation similaire par défaut de développement du *septum secundum*. **F.** Oreillette commune ou cœur triloculaire biventriculaire par agénésie totale du *septum primum* et du *septum secundum*.

interventriculaire sont séparés par des éléments valvulaires anormaux dans un canal auriculoventriculaire unique (Fig. 13.24B, C). On observe parfois une fusion incomplète des bourrelets endocardiques du canal auriculoventriculaire. Il existe alors une communication interauriculaire identique à la forme précédente, mais la cloison interventriculaire est fermée (Fig. 13.24D, E). Cette anomalie, appelée *persistance de l'ostium primum*, est habituellement associée à une bifidité du feuillet antérieur de la tricuspide (Fig. 13.24C).

L'*atrésie tricuspide* (Fig. 13.25) est due à une oblitération, à un stade précoce, de l'orifice auriculoventriculaire droit. Elle est caractérisée par l'absence ou la fusion des valvules de la tricuspide et est toujours associée à la persistance du foramen ovale, une communication interventriculaire, une hypoplasie du ventricule droit et une hypertrophie du ventricule gauche.

L'*anomalie d'Ebstein* s'observe quand la valve tricuspide est déplacée en direction de l'apex du ventricule droit. Ainsi, on a une oreillette droite dilatée et un ventricule droit de dimensions réduites (Fig. 13.26). Les valvules sont positionnées de manière anormale, l'antérieure est habituellement anormalement élargie.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

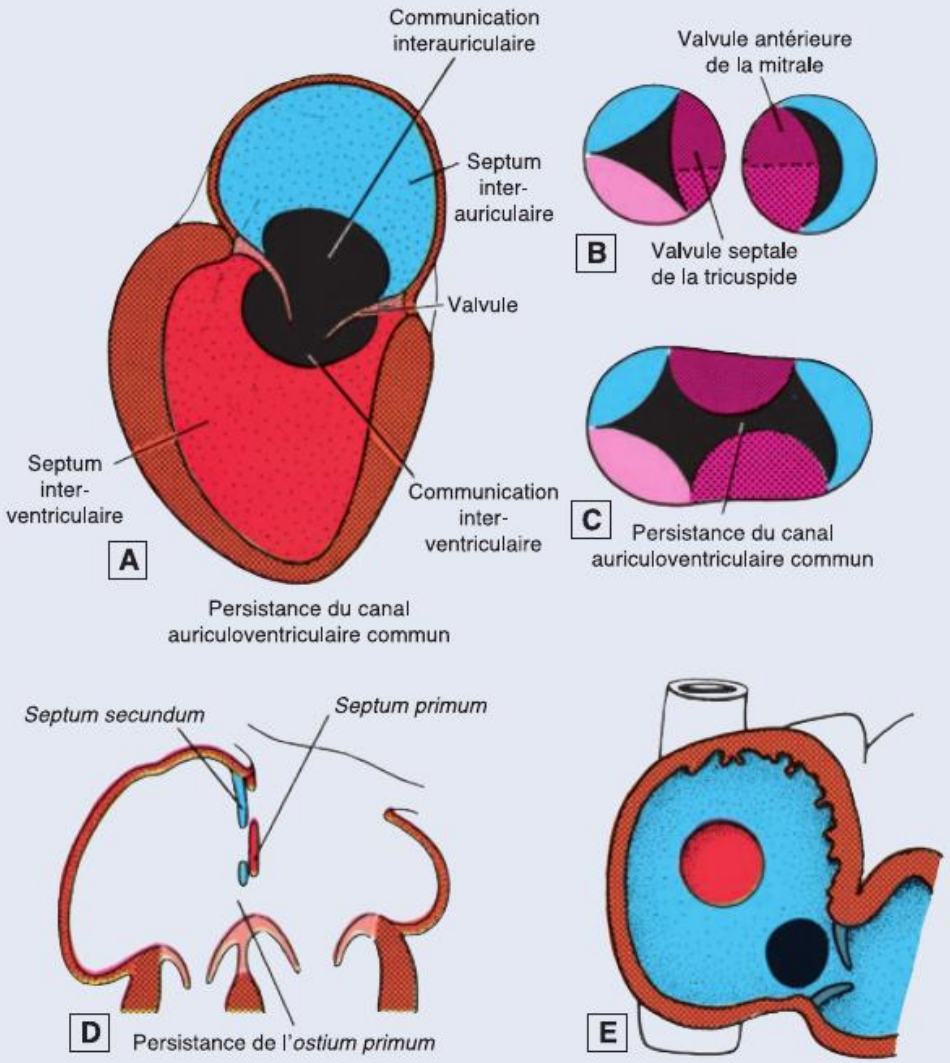


Figure 13.24 / A. Persistance d'un canal auriculoventriculaire commun. Cette anomalie s'accompagne toujours d'une communication interauriculaire et interventriculaire. **B.** Valvules auriculoventriculaires : disposition normale. **C.** Valvules auriculoventriculaires en cas de persistance d'un canal auriculoventriculaire commun. **D et E.** Persistance de l'*ostium primum*, due à la fusion incomplète des bourrelets endocardiques auriculoventriculaires.

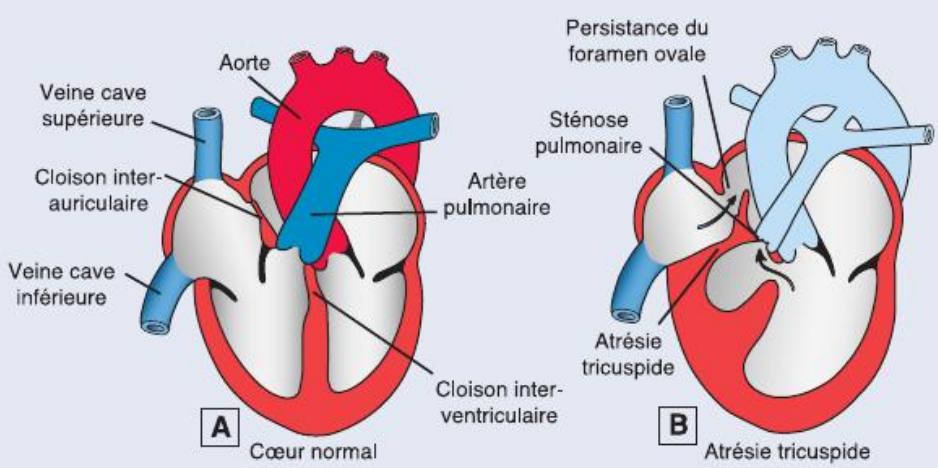


Figure 13.25 / A. Cœur normal. **B.** Atrésie tricuspide. Remarquer l'atrophie ventriculaire droite et la dilatation ventriculaire gauche.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

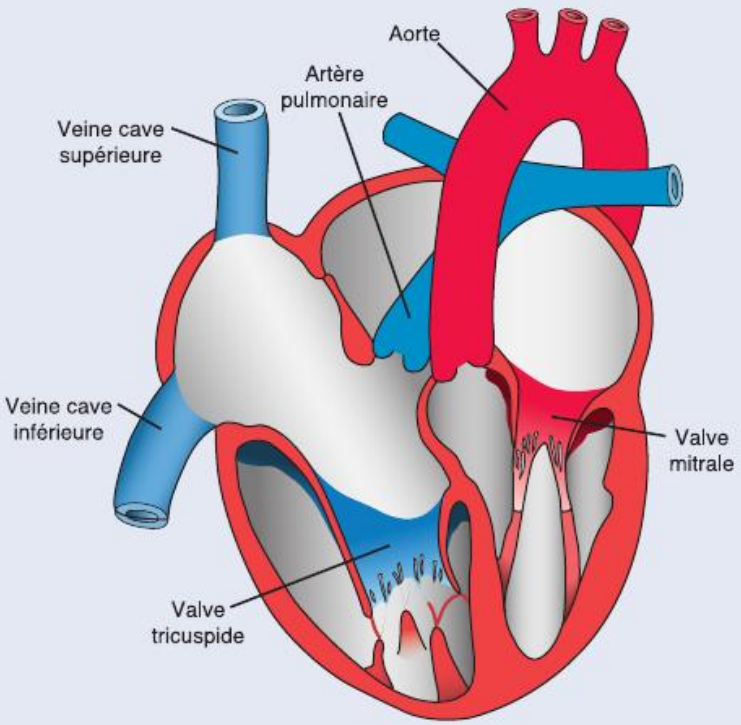


Figure 13.26 / Anomalie d'Ebstein. La valve tricuspide est déplacée vers la pointe du ventricule droit et il y a une dilatation de l'oreillette droite.

● Cloisonnement du tronc et du cône artériels

Au cours de la 5e semaine, deux bourrelets diamétralement opposés apparaissent au niveau des parois du tronc artériel, l'un à la partie supérieure droite, l'autre à la partie inférieure gauche (Fig. 13.20). Le *bourrelet aorticopulmonaire supérieur droit* se développe vers la gauche, tandis que *le bourrelet aorticopulmonaire inférieur gauche* se développe vers la droite. Alors qu'ils se développent en direction du sac aortique, ils s'associent selon un trajet hélicoïdal qui préfigure la forme spiralée du futur septum aorticopulmonaire (Fig. 13.27). Après fusion complète de ces bourrelets, ce *septum aorticopulmonaire* est constitué, il divise le tronc artériel en *aorte* et *tronc de l'artère pulmonaire*.

En même temps, on voit apparaître, sur les parois dorsales droite et ventrale gauche du *cône artériel*, des bourrelets identiques (Fig. 13.20 et 13.27) qui se rejoignent et vont, en direction distale, rejoindre ceux du tronc. Lorsque les deux bourrelets du cône (bulbe) ont fusionné, ils constituent un septum qui le divise en deux parties : une partie antérolatérale, qui constituera la voie d'éjection du ventricule droit (Fig. 13.28), et une partie postéromédiale, qui constituera la voie d'éjection du ventricule gauche (Fig. 13.29).

Les *cellules des crêtes neurales* participant à la formation du cœur migrent de la région du cerveau postérieur, à travers les arcs branchiaux 3, 4 et 6 pour envahir la voie d'éjection (Fig. 13.30). Elles contribuent à la formation des bourrelets dans le bulbe et le tronc artériel. La migration et la prolifération de ces cellules des crêtes neurales sont régulées par le second champ cardiaque à travers la voie *Notch* (voir p. 12). Ainsi les anomalies de formation de la voie d'éjection peuvent être dues à des altérations du second champ cardiaque ou des cellules des crêtes neurales elles-mêmes, ce qui perturbe le cloisonnement du tronc artériel. Les anomalies de migration, de prolifération ou de différenciation de ces cellules sont à l'origine de malformations de ces territoires telles que tétralogie de Fallot (voir Fig. 13.34), sténose de l'artère pulmonaire, persistance du tronc artériel (voir Fig. 13.35) et transposition des gros vaisseaux (voir Fig. 13.36). *Comme les cellules des crêtes neurales participent aussi au développement*

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

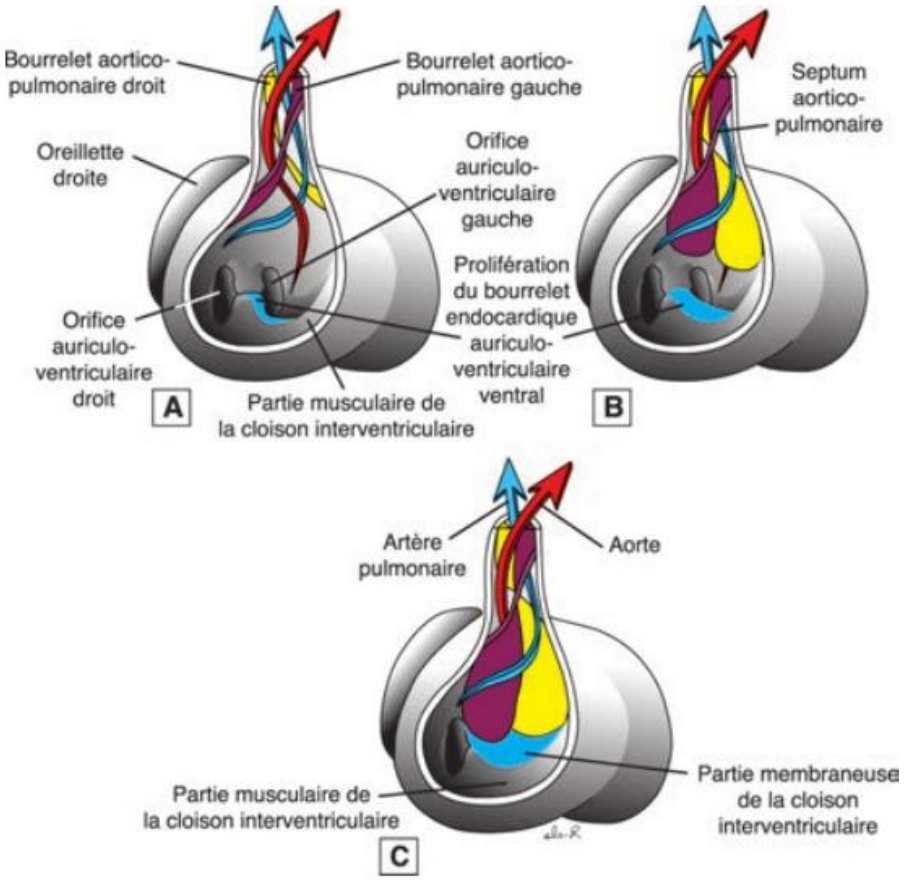


Figure 13.27 / Développement des bourrelets aorticopulmonaires et fermeture de l'orifice interventriculaire. La prolifération des bourrelets aorticopulmonaires droit et gauche, jointe à celle du bourrelet auriculoventriculaire ventral, aboutit à la fermeture de l'orifice interventriculaire et à la formation de la partie membraneuse du septum interventriculaire. **A.** À 6 semaines (12 mm). **B.** Au début de la 7e semaine (14,5 mm). **C.** À la fin de la 7e semaine (20 mm).

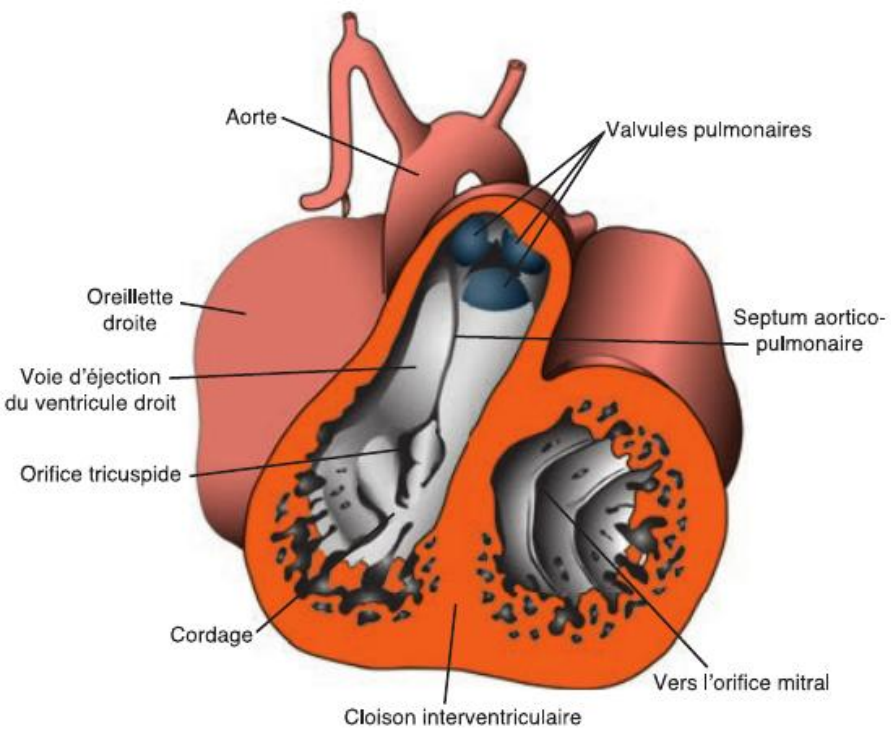


Figure 13.28 / Coupe frontale d'un cœur d'embryon de 7 semaines. Remarquer le septum aorticopulmonaire et la situation des valvules pulmonaires.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

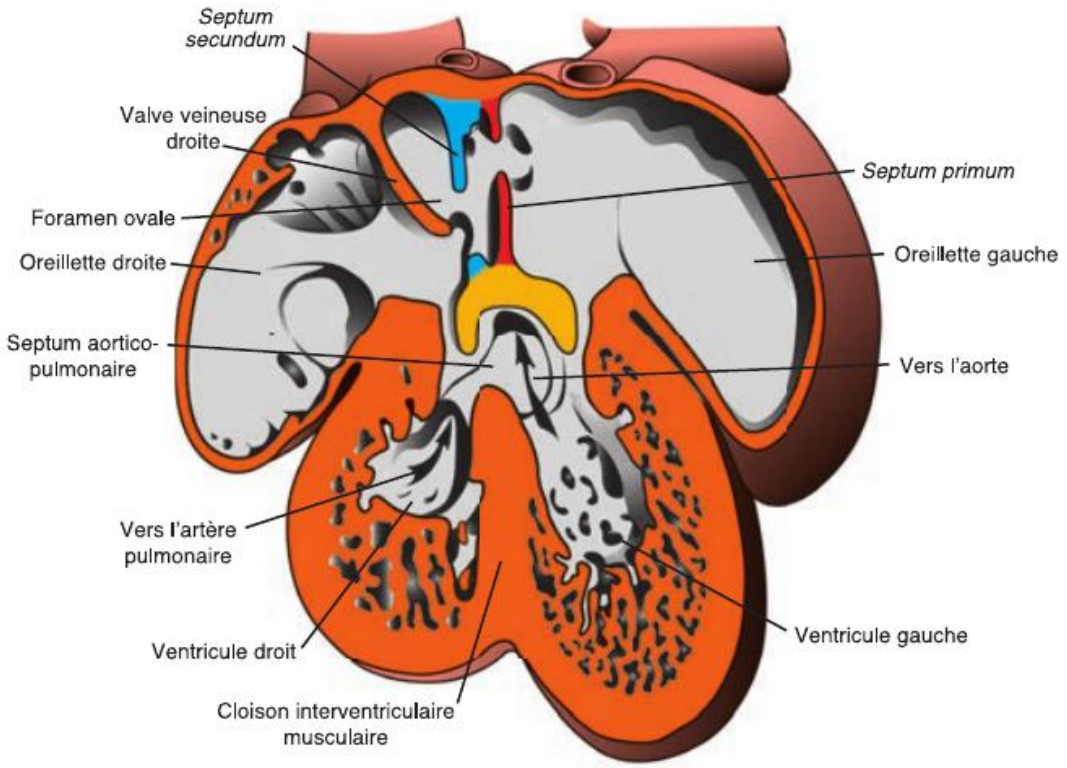


Figure 13.29 / Coupe frontale de cœur d'embryon à la fin de la 7e semaine. Le septum aorticopulmonaire est complet dans le cône artériel et le sang du ventricule gauche passe dans l'aorte. Remarquer le cloisonnement de l'oreillette.

craniofacial, cette origine commune peut rendre compte de l'association de malformations cardiaques et faciales chez une même personne (voir chapitre 17, p. 344).

● Cloisonnement interventriculaire

Vers la fin de la 4e semaine, les deux ventricules primitifs commencent à se dilater. Cette dilatation est due à un développement continu du myocarde à la partie externe et à la formation de diverticules et de trabécules à l'intérieur des cavités (Fig. 13.20 et 13.29).

Les parois médiales des ventricules en expansion s'accolent l'une à l'autre et fusionnent progressivement, formant ainsi le *septum interventriculaire musculaire* constitué de myocarde (Fig. 13.29). Parfois, cette fusion n'est pas complète, créant une fente plus ou moins profonde en position apicale entre les deux ventricules. L'espace entre le bord libre de la cloison musculaire et les bourrelets endocardiques fusionnés laisse une communication entre les deux ventricules.

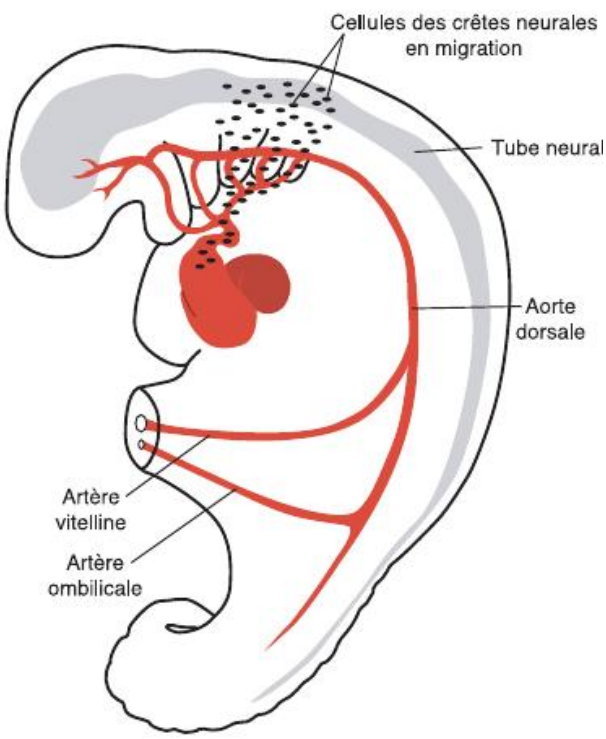


Figure 13.30 / Schéma montrant l'origine des cellules des crêtes neurales du cerveau postérieur et leur migration à travers les arcs branchiaux 3, 4, et 6 à destination des voies d'éjection. À ce niveau, elles contribuent au cloisonnement du cône et du tronc artériel.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

La fermeture de cet *orifice interventriculaire*, situé au-dessus du septum musculaire, se réalise par le développement du *septum aorticopulmonaire du cône* et le bourgeonnement du bourrelet endocardique inférieur au niveau du bord supérieur de la partie musculaire du septum interventriculaire, qui ferme secondairement l'orifice par fusion avec l'extrémité des bourgeons du septum aorticopulmonaire (Fig. 13.16E, F et 13.27). La fermeture complète de l'orifice interventriculaire conduit à la formation de la *partie membraneuse du septum interventriculaire (septum membraneux)* (Fig. 13.16F).

Valves semi-lunaires

Au moment où le cloisonnement du tronc artériel est pratiquement terminé, l'ébauche des valves semi-lunaires apparaît sous forme de petits tubercules. Sur chaque face des bourrelets aorticopulmonaires, il existe un de ces tubercules, de telle sorte qu'il s'en trouvera deux dans l'aorte et deux dans l'artère pulmonaire (Fig. 13.31). Un troisième tubercule apparaît dans ces deux vaisseaux à l'opposé du septum qui les sépare. Progressivement les tubercules se creusent à leur face supérieure, formant les *valves semi-lunaires* (Fig. 13.32). On a récemment montré que des cellules des crêtes neurales contribuent à leur formation.

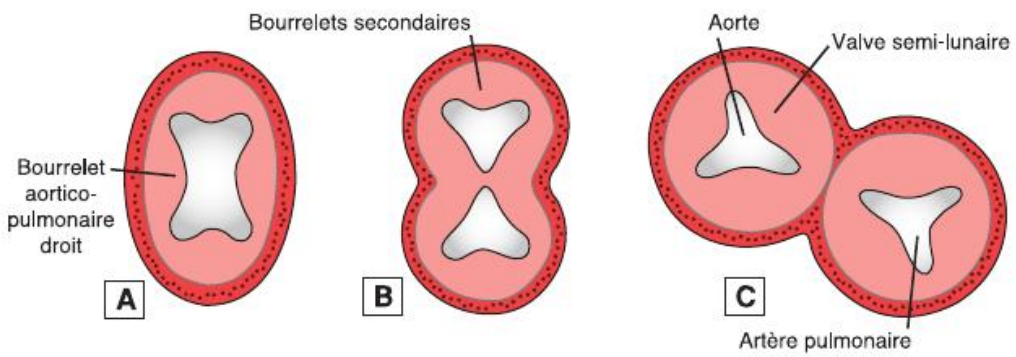


Figure 13.31 / Coupes transversales du tronc artériel au niveau des valves semi-lunaires à 5 (**A**), 6 (**B**) et 7 (**C**) semaines.

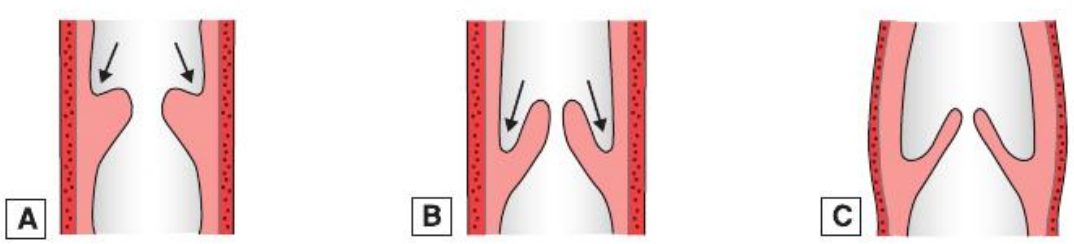


Figure 13.32 / Coupes longitudinales des valves semi-lunaires à 6 (**A**), 7 (**B**) et 9 (**C**) semaines. La surface se creuse (flèches) pour constituer les valves.

Applications cliniques

Malformations cardiaques

Les *communications interventriculaires* impliquant l'agénésie du septum membraneux ou musculaire (Fig. 13.33) sont les malformations cardiaques les plus fréquentes. Elles peuvent survenir à l'état isolé (12 cas pour 10 000 naissances). La plupart d'entre elles (80 %) surviennent dans la partie musculaire de la cloison et se résorbent au cours de l'enfance. La forme « membraneuse » représente généralement une malformation plus préoccupante, elle est fréquemment associée à des anomalies du cloisonnement du tronc et du cône artériels. Suivant la taille de la communication, le débit artériel pulmonaire peut être 1,2 à 1,7 fois plus élevé que le débit aortique.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

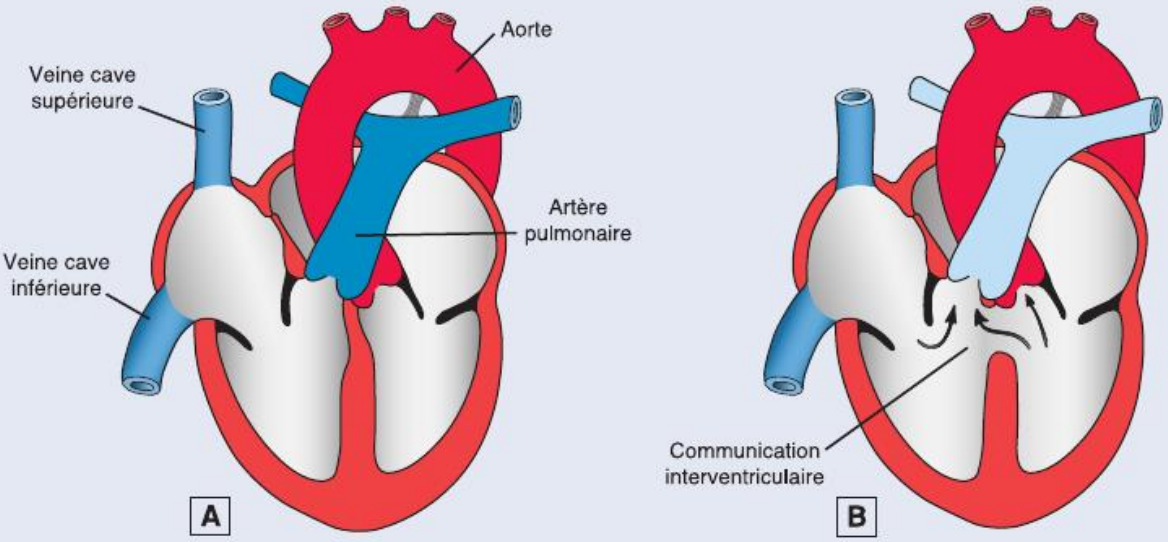


Figure 13.33 / A. Cœur normal. **B.** Agénésie isolée de la portion membraneuse de la cloison interventriculaire. Le sang passe de gauche à droite dans la communication (flèches).

La plus fréquente des anomalies du tronc et du cône artériels est la *tétralogie de Fallot* (Fig. 13.34). Elle est due à une division inégale du cône consécutive à un déplacement vers l'avant du septum aorticopulmonaire. Il en résulte quatre anomalies :

- un rétrécissement de la voie d'éjection du ventricule droit, la *sténose pulmonaire infundibulaire* ;
- une large communication interventriculaire ;
- un départ ectopique de l'aorte, qui prend naissance directement au-dessus de l'orifice interventriculaire et draine donc le sang provenant des deux ventricules ;
- une hypertrophie ventriculaire droite, conséquence de l'hyperpression régnant dans le cœur droit.

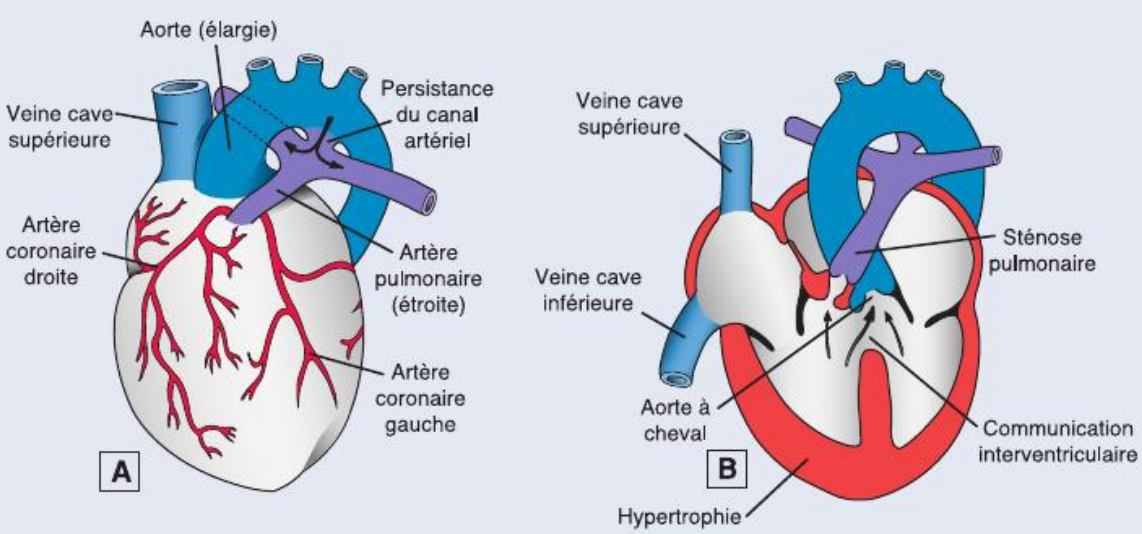


Figure 13.34 / Tétralogie de Fallot. **A.** Vue extérieure. **B.** Schéma montrant les quatre composants de la pathologie : une sténose de l'artère pulmonaire, l'aorte à cheval, la communication interventriculaire et une hypertrophie du ventricule droit.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Sa fréquence est de 9,6 cas sur 10 000 naissances. Elle est compatible avec la vie et survient couramment chez les sujets atteints du *syndrome d'Alagille*. En plus d'anomalies cardiaques, ces personnes présentent d'autres anomalies, au niveau du foie (cholestase) et un faciès caractéristique avec un front proéminent, des yeux profondément enchâssés et un menton pointu. Dans 90 % des cas, il y a une mutation au niveau de *JAG1*, le ligand de *Notch* (voir chapitre 1, p. 12) régulant la participation des cellules des crêtes neurales au septum du conotronc.

La *persistance d'un tronc artériel commun* résulte de l'absence de fusion ou de la fusion incomplète vers le bas des bourrelets spiralés (Fig. 13.35), conduisant à une absence de division de la voie d'éjection. Dans cette anomalie, qui survient dans la proportion de 0,8 cas pour 10 000 naissances, l'artère pulmonaire naît un peu au-dessus de l'origine du tronc artériel commun. Comme les bourrelets aorticopulmonaires participent aussi au cloisonnement des ventricules dans leur portion membraneuse, le tronc artériel commun est toujours associé à une communication interventriculaire. Il s'abouche à cheval sur les deux ventricules et reçoit du sang des deux cavités.

La *transposition des gros vaisseaux* survient lorsque le septum aorticopulmonaire, dont le trajet est normalement spiralé, reste rectiligne (Fig. 13.36A). Il en résulte un abouchement de l'aorte à partir du ventricule droit et de l'artère pulmonaire à partir du ventricule gauche. Cette malformation a une fréquence de 4,8 cas pour 10 000 naissances. Elle s'associe parfois à une agénésie du septum interventriculaire membraneux, et habituellement à une persistance du canal artériel. Comme le second champ cardiaque et les cellules des crêtes neurales contribuent à la formation des bourrelets aorticopulmonaires du tronc artériel et à son cloisonnement, l'atteinte de ces cellules peut entraîner une malformation de ces gros vaisseaux.

Le *syndrome de DiGeorge* est un exemple du syndrome de délétion 22q11 (voir chapitre 17, p. 344) caractérisé par un ensemble de malformations qui ont leur origine dans un développement anormal des crêtes neurales. Les enfants ainsi atteints ont des anomalies faciales, une hypoplasie thymique responsable d'un déficit immunitaire, un dysfonctionnement parathyroïdien et des anomalies cardiaques impliquant l'éjection du sang artériel, comme la persistance d'un tronc artériel commun ou une tétralogie de Fallot. Des malformations craniofaciales sont souvent associées aux malformations cardiaques en raison du rôle important joué par les crêtes neurales dans l'organogenèse de la face et du cœur.

Les *sténoses valvulaires*, pulmonaires ou aortiques résultent d'une fusion plus ou moins étendue des valvules semi-lunaires. La fréquence de ces anoma-

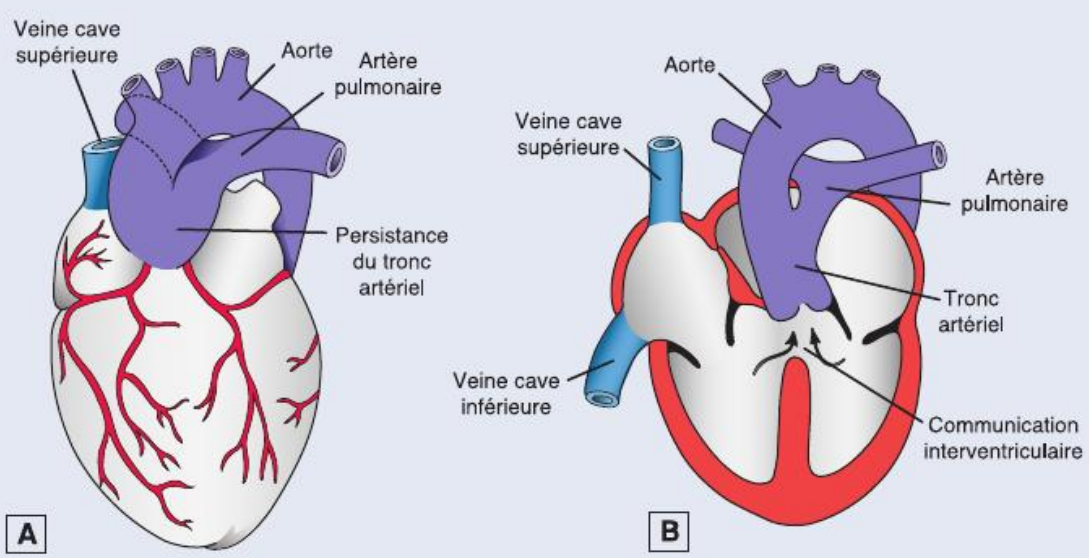


Figure 13.35 / Persistance du tronc artériel. L'artère pulmonaire naît d'un tronc artériel commun. **A.** Il n'y a pas eu de cloisonnement du tronc et du cône artériel. **B.** Cette anomalie est toujours associée à une communication interventriculaire.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

lies, égale pour l'une et l'autre, est d'environ 3 à 4 cas pour 10 000 naissances. En cas de *sténose valvulaire de l'artère pulmonaire*, le tronc de l'artère pulmonaire est rétréci ou même atrétique (Fig. 13.36B). La persistance d'une communication interauriculaire (foramen ovale) constitue alors la seule voie de sortie du sang du cœur droit vers le cœur gauche. Le canal artériel persiste toujours et représente la seule voie d'accès vers la circulation pulmonaire.

En cas de *sténose valvulaire aortique* (Fig. 13.37A), les valvules sont épaissies et peuvent être fusionnées de façon si complète qu'il ne persiste plus qu'un orifice en tête d'épingle. Toutefois, le calibre de l'aorte est habituellement normal.

Lorsque la fusion des valvules semi-lunaires aortiques est complète, cette malformation est dite *atrésie valvulaire aortique* (Fig. 13.37B) (aorte, ventricule gauche et oreillette gauche sont alors le siège d'une hypoplasie marquée). La malformation est habituellement associée à une persistance d'un large canal artériel permettant au sang de passer dans l'aorte.

L'*ectopie cardiaque* (*ectopia cordis*) est une anomalie rare. Le cœur est situé à l'extérieur du thorax. Le point de départ de cette malformation est dû à un défaut de fermeture de la paroi thoracique de l'embryon sur la ligne médiane (voir chapitre 7, p. 116).

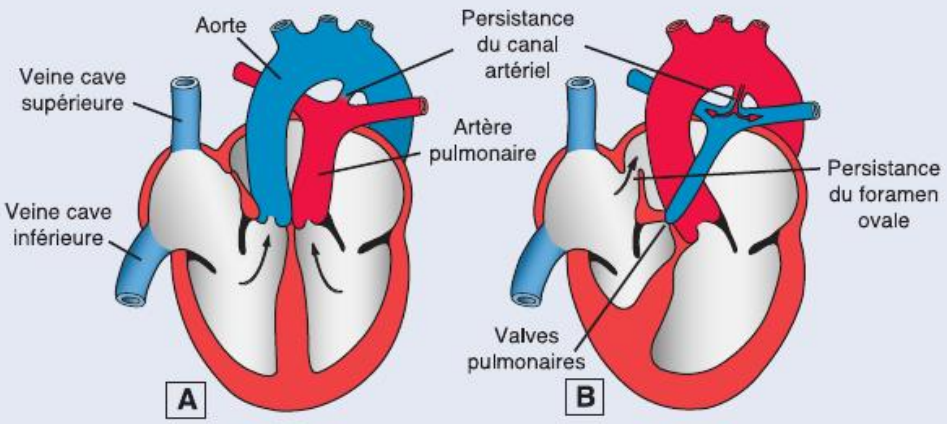


Figure 13.36 / **A.** Transposition des gros vaisseaux. **B.** Syndrome du cœur droit hypoplasique avec atrésie pulmonaire sans anomalie de l'aorte initiale. La seule voie vers les poumons est représentée par le passage rétrograde du sang dû à la persistance du canal artériel.

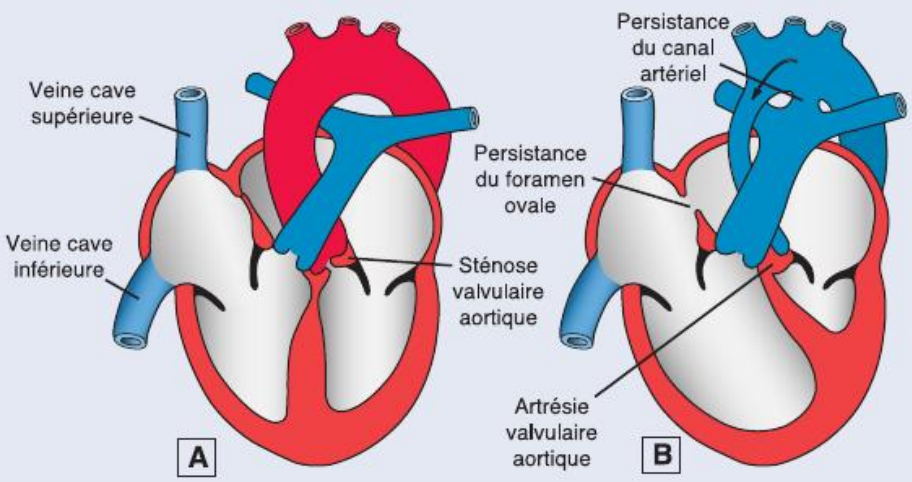


Figure 13.37 / **A.** Rétrécissement valvulaire aortique. **B.** Cœur gauche hypoplasique avec atrésie valvulaire aortique. La flèche dans la crosse de l'aorte indique la direction du courant sanguin. Les artères coronaires sont irriguées par ce courant rétrograde. Remarquer l'hypoplasie ventriculaire gauche et la dilatation ventriculaire droite.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

FORMATION DU SYSTÈME DE CONDUCTION DU CŒUR

Initialement, le tissu de conduction issu des cardiomyocytes (tissu cardionecteur ou nodal) se trouve dans la partie caudale du tube cardiaque gauche puis au niveau du sinus veineux. Lorsque le sinus s'incorpore dans l'oreillette droite, le tissu nodal va se trouver près de l'orifice de la veine cave supérieure. Ainsi est formé le *nœud sinusal ou sino-auriculaire* (NdT : nœud de Keith et Flack).

Le *nœud et le faisceau auriculoventriculaire* (*faisceau de His*) dérivent de deux sources : des cardiomyocytes de la paroi gauche du sinus veineux et des cardiomyocytes du canal auriculoventriculaire. Après l'incorporation du sinus veineux dans l'oreillette droite, ces cellules sont définitivement positionnées à la base du septum interauriculaire (NdT : nœud d'Aschoff-Tawara).

Applications cliniques

Comme mentionné précédemment, les malformations cardiaques sont les plus courantes et cela tient probablement à la complexité du développement cardiaque, cible de nombreuses mutations ou d'agents tératogènes perturbant son organogenèse. Le tableau 13.1 résume les territoires cibles et les malformations avec les stades du développement. Un des points particuliers illustré par ce tableau est la précocité des risques et le fait que des mécanismes distincts provoquent le même type de malformation.

Tableau 13.1 / Développement du cœur : périodes de susceptibilité pour les malformations cardiaques (nombre de jours depuis la fécondation).

Tissu cible	Mécanismes cellulaires	Développement normal	Malformations
Premier champ cardiaque (16-18 jours)	Latéralisation et spécification	Formation des quatre cavités cardiaques	Ventricule droit à double sortie, transposition des gros vaisseaux, transposition gauche des gros vaisseaux, communication interauriculaire ou interventriculaire, isomérisme auriculaire, inversion ventriculaire, dextrocardie
Tube cardiaque (22-28 jours)	Cascade de signalisation pour la mise en place de la boucle	Formation de la boucle	Dextrocardie
Bourrelets du canal auriculo-ventriculaire (26-35 jours)	Formation des bourrelets : prolifération et migration cellulaires	Cloisonnement du canal auriculoventriculaire ; formation des valves mitrale et tricuspide et du septum interventriculaire	Communication interventriculaire, insuffisance de la valve mitrale ou atrésie de la valve tricuspide ; anomalies de positionnement et de fonctionnement des valvules
Second champ cardiaque (22-28 jours)	Splanchnopleure ventrale au pharynx et induction à partir des crêtes neurales	Elongation et cloisonnement de la voie d'éjection	Tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, atrésie et sténose pulmonaires
Voie d'éjection (36-49 jours)	Migration, prolifération et viabilité des crêtes neurales	Formation des bourrelets du bulbe pour la division des voies d'éjection	Tronc artériel commun et autres malformations de la voie d'éjection
Arcs aortiques (22-42 jours)	Migration, prolifération et viabilité des crêtes neurales	Organogenèse des arcs aortiques pour donner les gros vaisseaux	Anomalies de l'artère pulmonaire droite ; coarctation de l'aorte type B

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

DÉVELOPPEMENT DES VAISSEAUX

Deux processus concourent au développement des vaisseaux : la *vasculogenèse*, naissance des vaisseaux par coalescence des *angioblastes*, et *l'angiogenèse*, production de néovaisseaux à partir de vaisseaux existants. Les gros vaisseaux, comme l'aorte dorsale et les veines cardinales, se forment par vasculogenèse, le reste du système vasculaire se forme ensuite par angiogenèse. La régulation est assurée par un facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) ainsi que par d'autres facteurs de croissance (voir chapitre 6, p. 99).

● Artères

Arcs aortiques

Lors de la formation des arcs branchiaux au cours des 4e et 5e semaines du développement, chaque arc reçoit son nerf crânien et son artère (voir chapitre 17). Ces artères, qui constituent les *arcs aortiques*, proviennent du *sac aortique*, extrémité distale du tronc artériel (Fig. 13.9 et 13.38). Les arcs aortiques sont situés dans le mésenchyme des arcs branchiaux et débouchent dans les aortes dorsales droite et gauche qui, plus en arrière, se réunissent en une aorte unique. Les arcs branchiaux et leurs vaisseaux apparaissent successivement dans un ordre craniocaudal, mais ne sont jamais tous présents simultanément. Le sac aortique donne ainsi une branche à chaque arc aortique en formation, donc cinq paires d'artères branchiales. Le 5e arc soit ne se forme pas, soit se forme incomplètement et régresse. En conséquence, les cinq arcs sont numérotés I, II, III, IV et VI (Fig. 13.39 et 13.40A). Au cours du développement ultérieur, leur disposition se modifie et certains régressent complètement.

Les *cellules des crêtes neurales* contribuent à la paroi des arcs aortiques (cellules musculaires et tissu conjonctif) et régulent aussi l'évolution de ces vaisseaux. Des signaux venant de l'entoblaste et de l'ectoblaste au voisinage des arcs interagissent avec les cellules des crêtes neurales pour réguler cette évolution. Ainsi, FGF8 issu de l'ectoblaste est important pour le développement du 4e arc aortique. Comme cette évolution implique des mécanismes de latéralisation, *PITX2*, exprimé dans le sac aortique, le second champ cardiaque et le mésoblaste des arcs, régule cette latéralisation durant la réorganisation des arcs originaux.

La division du tronc artériel par le septum aorticopulmonaire répartit le flux sanguin entre *aorte ventrale* (ascendante) et *artère pulmonaire*. Les cornes droite et gauche du sac aortique vont alors donner naissance au *tronc brachiocéphalique* et à la partie proximale de la *crosse aortique* (Fig. 13.40B, C).

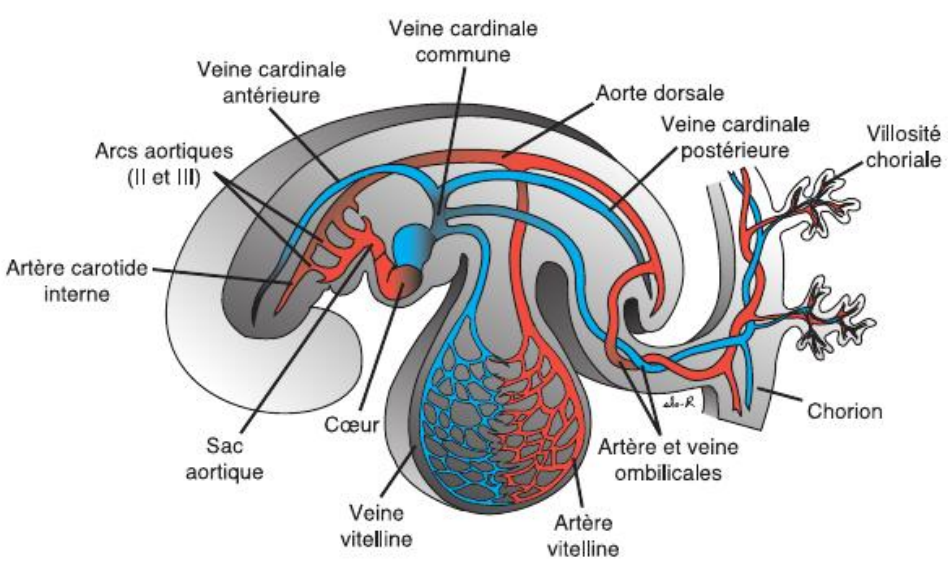


Figure 13.38 / Principales artères (en rouge) intra et extra-embryonnaires ainsi que les veines (en bleu) chez un embryon de 4 mm (fin de la 4e semaine). Seuls les vaisseaux gauches sont représentés.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

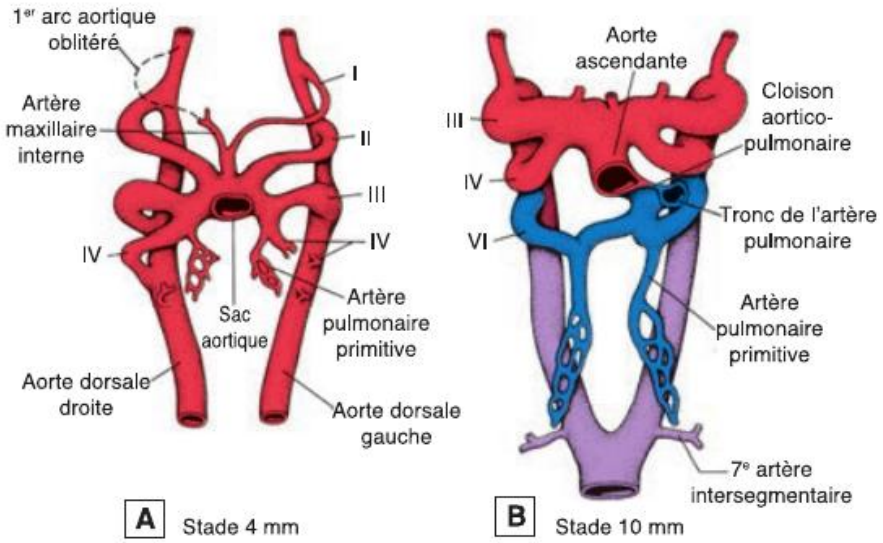


Figure 13.39 / A. Arcs aortiques à la fin de la 4e semaine (stade 4 mm). Le 1er arc aortique involue avant que le 6e arc ne soit complètement développé. **B.** Arcs aortiques au début de la 6e semaine (stade 10 mm). Remarquer le septum aorticopulmonaire et les grosses artères pulmonaires.

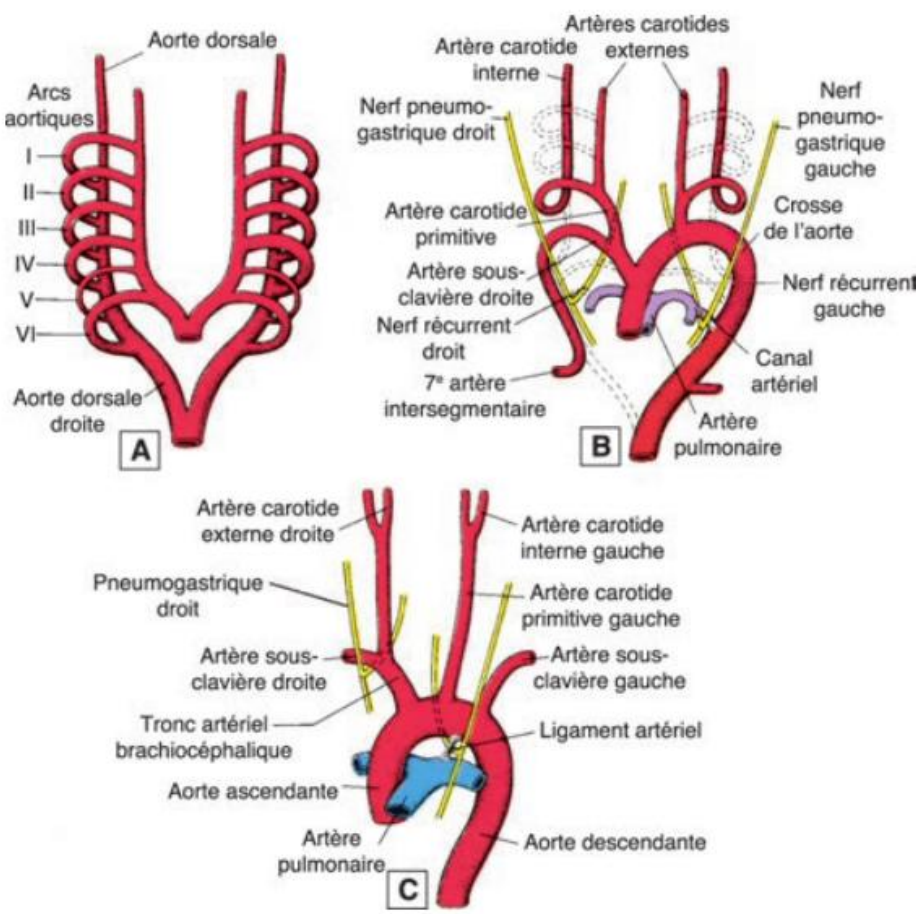


Figure 13.40 / A. Les arcs aortiques et les aortes dorsales, disposition initiale théorique avant leur évolution. **B.** Arcs aortiques et aortes dorsales après les transformations aboutissant au système artériel définitif. Les éléments qui régressent sont représentés en pointillés. Remarquer le canal artériel et la situation de la 7e artère intersegmentaire gauche. **C.** Les gros vaisseaux artériels chez l'adulte. Comparer la distance séparant les origines de la carotide primitive gauche et de la sous-clavière gauche en **B** et en **C**. Après disparition de la partie distale du 6e arc droit (le 5e arc ne se forme jamais), le nerf récurrent droit se réfléchit autour de l'artère sous-clavière droite. À gauche, le nerf reste en place et se réfléchit autour du ligament artériel.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Vers le 27e jour, l'essentiel du *1er arc aortique* (artère de l'arc mandibulaire) a régressé (Fig. 13.39). Il en persiste toutefois une petite portion, qui deviendra *l'artère maxillaire interne*. Le *2e arc* disparaît peu après, à l'exception de petites portions qui vont donner les artères de l'*os hyoïde* et de l'*étrier*. Le *3e arc* est très développé. Les *4e* et *6e* arcs sont en cours de formation. Bien que le *6e* arc ne soit pas encore complètement formé, l'*artère pulmonaire primitive*, qui est son dérivé principal, existe déjà (Fig. 13.39A).

Au 29e jour, les deux premiers arcs ont disparu (Fig. 13.39B), les *3e*, *4e* et *6e* arcs sont très développés. Le tronc artériel s'est cloisonné de manière telle que les *6es* arcs sont en continuité avec l'émergence du tronc pulmonaire.

Ultérieurement, le système des arcs aortiques perd en grande partie sa disposition symétrique primitive (Fig. 13.40A) et acquiert sa disposition définitive (Fig. 13.40B, C). Les transformations sont les suivantes :

- le *3e arc aortique* forme l'*artère carotide primitive* et le premier segment de l'*artère carotide interne*. Le reste de la carotide interne est formé par la partie crânienne de l'aorte dorsale. L'*artère carotide externe* est un bourgeonnement du *3e* arc aortique ;
- le *4e arc aortique* persiste des deux côtés, mais son devenir est différent à droite et à gauche. À gauche, il forme la portion de la crosse de l'aorte située entre les artères carotide primitive gauche et sous-clavière gauche. À droite, il donne la partie initiale de l'artère sous-clavière droite, dont la partie distale est formée d'une partie de l'aorte dorsale droite et de la *7e* artère intersegmentaire (Fig. 13.40B) ;
- le *5e arc aortique* soit ne se forme jamais, soit se forme incomplètement et régresse ;
- le *6e arc aortique*, ou *arc pulmonaire*, donne naissance à une branche importante destinée à l'ébauche pulmonaire (Fig. 13.40B). À droite, sa partie proximale formera le segment proximal de l'artère pulmonaire droite ; son segment distal perd ses connexions avec l'aorte dorsale et disparaît. En revanche, à gauche, cette partie distale persiste pendant toute la vie intra-utérine et constitue le *canal artériel*. Le tableau 13.2 résume l'évolution des arcs aortiques.

Tableau 13.2 / Artères dérivées des arcs aortiques.

Arc	Artère
1	Maxillaires internes
2	Hyoïdiennes, de l'étrier
3	Carotides primitives et partie initiale des carotides internes[a]
4 gauche	Crosse aortique entre carotide primitive gauche et sous-clavière gauche[b]
4 droit	Partie initiale de la sous-clavière droite[c]
6 gauche	Pulmonaire gauche, canal artériel
6 droit	Pulmonaire droite

a Le reste des carotides internes provient de l'aorte dorsale, les carotides externes proviennent d'une branche du 3e arc.

b La partie initiale de la crosse aortique provient de la corne gauche du sac aortique, la corne droite donne le tronc brachiocéphalique.

c La portion distale de la sous-clavière droite et la sous-clavière gauche proviennent des 7es artères intersegmentaires droite et gauche.

Au cours des transformations des arcs aortiques, survient un certain nombre d'autres modifications :

- le segment d'aorte dorsale compris entre le 3e et le 4e arc (*ductus caroticus*) s'oblitère à un stade précoce (Fig. 13.41) ;
- le segment d'aorte dorsale droite compris entre l'origine de la 7e artère intersegmentaire et sa réunion avec l'aorte dorsale gauche disparaît (Fig. 13.41) ;
- la courbure céphalique, la croissance du cerveau et l'élongation du cou entraînent un abaissement du cœur de sa position cervicale initiale vers la cavité thoracique. Cela entraîne un allongement considérable des carotides et du tronc brachiocéphalique (Fig. 13.40C). En conséquence, l'artère sous-clavière gauche, qui naît initialement de l'aorte au niveau de la 7e artère intersegmentaire gauche (Fig. 13.40B), associée par son extrémité distale au bourgeon du membre supérieur, voit son point d'origine déplacé vers le haut, au voisinage de l'origine de la carotide primitive gauche (Fig. 13.40C) ;
- par suite du changement de position du cœur en direction caudale et de la disparition de certains arcs aortiques, le trajet des *nerfs récurrents* est

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

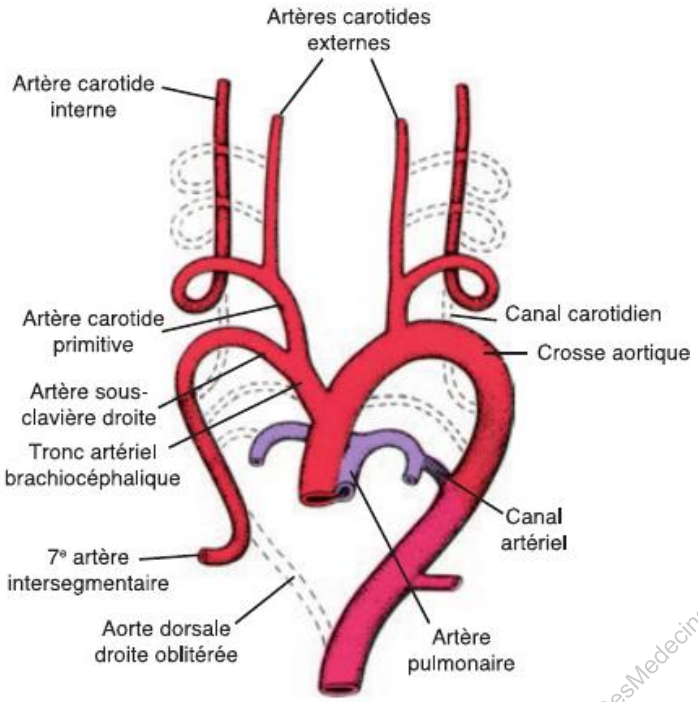


Figure 13.41 / Les transformations du système des arcs aortiques.

différent à droite et à gauche. Au début, ces nerfs laryngés, branches du vague, se distribuent aux 6es arcs branchiaux. Lors de la migration descendante du cœur, ils se réfléchissent autour des 6e arcs et remontent vers le larynx, d'où leur trajet récurrent. À droite, lors de la disparition du 5e arc et de la partie distale du 6e arc, le récurrent remonte et se réfléchit autour de l'artère sous-clavière droite. À gauche, comme la partie distale du 6e arc persiste sous forme de *canal artériel* puis de *ligament artériel*, le récurrent conserve son trajet réfléchi autour de ce ligament (Fig. 13.40).

Artères vitellines et ombilicales

Les *artères vitellines* correspondent initialement à un certain nombre de vaisseaux pairs irriguant la vésicule vitelline (Fig. 13.38). Progressivement, ces vaisseaux confluent pour former des artères situées dans le mésentère dorsal de l'intestin primitif. Ces artères sont représentées chez l'adulte par le *tronc cœliaque* et les *artères mésentériques supérieure et inférieure*. Ces trois artères irriguent respectivement les dérivés de l'*intestin primitif antérieur*, *moyen* et *postérieur*.

Les *artères ombilicales* sont constituées initialement par des branches ventrales paires de l'aorte dorsale. Elles se dirigent vers le placenta et contractent des rapports étroits avec l'allantoïde (Fig. 13.38). Au cours de la 4e semaine, elles acquièrent un nouveau positionnement en relation avec la partie dorsale de l'aorte, qui constitue l'*artère iliaque primitive*, et perdent leur origine initiale. Après la naissance, le segment proximal des artères ombilicales persiste, constituant les *artères iliaques internes et vésicales supérieures*, tandis que leur segment distal régresse pour former les *ligaments ombilicaux latéraux médiaux*.

Artères coronaires

Les *artères coronaires* dérivent de l'*épicarde*, qui se différencie à partir de *l'organe proépicardique* situé dans la partie caudale du mésocarde dorsal, un dérivé du second champ cardiaque. Des cellules épicardiques subissent, sous l'induction du myocarde, une transition épithéliomésenchymateuse. Les nouvelles cellules mésenchymateuses vont donner naissance aux cellules endothéliales et musculaires lisses des artères coronaires. Les cellules des crêtes neurales contribuent également à la paroi musculaire lisse au niveau du segment proximal de ces vaisseaux et pourraient jouer un rôle dans la mise en connexion des artères coronaires et de l'aorte. Ces connexions se font par prolifération endothéliale à partir des coronaires vers l'aorte : ce sont les coronaires qui « envahissent » l'aorte.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |
| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Applications cliniques

Malformations des gros vaisseaux artériels

Normalement, le *canal artériel* s'oblitère fonctionnellement peu après la naissance, par contraction de sa paroi musculaire, et forme alors le *ligament artériel*. L'oblitération anatomique, due à une prolifération de l'intima, ne s'effectuera qu'après la naissance, entre 1 et 3 mois. La *persistance du canal artériel* est une des anomalies des gros vaisseaux les plus fréquentes (8 cas pour 10 000 naissances). Cette fréquence est accrue chez le prématuré. L'anomalie peut survenir soit isolément, soit en association avec d'autres malformations cardiaques (Fig. 13.34A et 13.36). En particulier les anomalies entraînant une différence de pression importante entre l'aorte et l'artère pulmonaire peuvent augmenter le flux sanguin du canal artériel et ainsi s'opposer à sa fermeture normale.

La *coarctation de l'aorte* (Fig. 13.42) a une fréquence de 3,2 cas pour 10 000 naissances. Elle est caractérisée par un rétrécissement marqué de la lumière aortique en aval de l'origine de l'artère sous-clavière gauche. Suivant son siège par rapport à l'abouchement du canal artériel, on distingue deux types de coarctation, en *amont* et en *aval* du canal artériel. Le point de départ de la malformation serait une anomalie de la média, suivie d'une prolifération secondaire de l'intima. Si la coarctation est en amont du canal artériel, le canal artériel persiste ; si elle est en aval (la forme la plus commune), il s'oblitère. Dans cette situation, une circulation collatérale s'établit entre crosse de l'aorte et aorte descendante, empruntant les artères intercostales et les mammaires internes, qui assurent l'irrigation sanguine de la partie inférieure du corps. Les signes cliniques classiques de cette pathologie associent une hypertension artérielle dans le bras droit et une diminution de la pression au niveau des jambes.

L'*artère sous-clavière droite aberrante ou rétro-œsophagienne* (Fig. 13.43) est une sous-clavière constituée aux dépens de la partie distale de l'aorte dorsale droite et de la 7e artère intersegmentaire. Le 4e arc aortique droit et la partie proximale de l'aorte dorsale droite involuent. Le raccourcissement ultérieur de l'aorte entre l'origine de la carotide primitive gauche et de la sous-clavière gauche explique que cette sous-clavière droite anormale prenne finalement naissance juste au-dessous de la sous-clavière gauche. Comme elle provient de l'aorte dorsale droite, elle doit croiser la ligne médiane en arrière de l'œsophage pour atteindre le membre supérieur droit. Cette anomalie, fréquemment rencontrée, peut entraîner, avec une faible fréquence, des problèmes de déglutition par compression de l'œsophage.

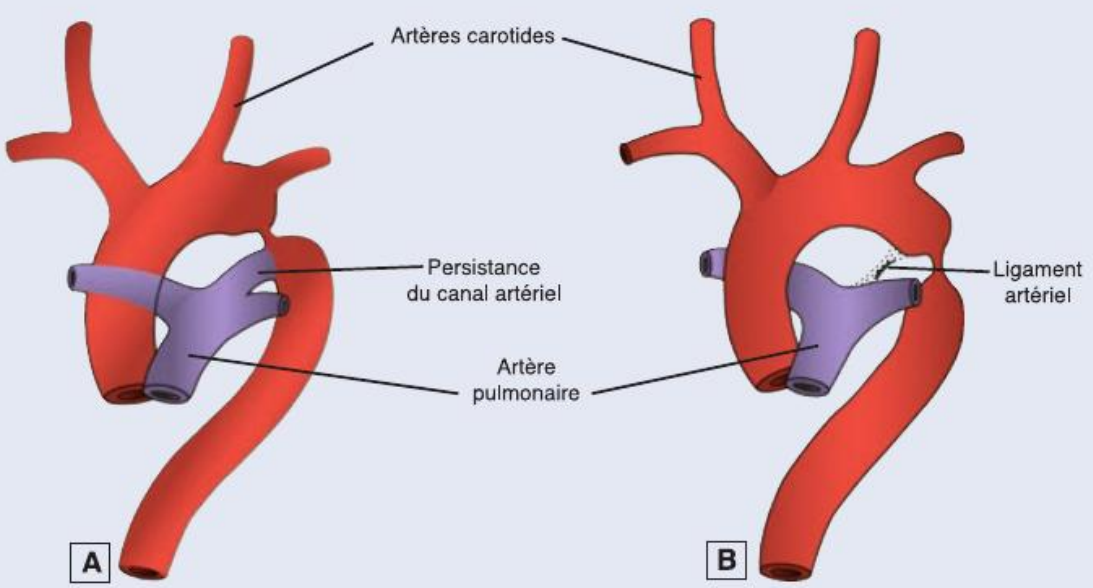


Figure 13.42 / Coarctation de l'aorte en amont (**A**) et en aval (**B**) du canal artériel. L'irrigation de la partie inférieure du corps est assurée par les artères thoraciques et intercostales qui sont hypertrophiées.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

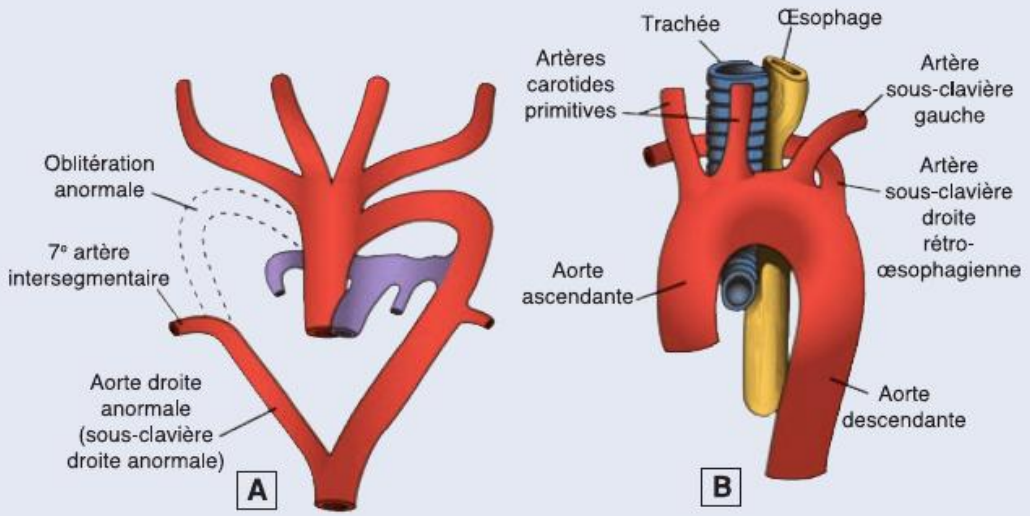


Figure 13.43 / Artère sous-clavière droite rétro-œsophagienne. **A.** Schéma montrant l'oblitération du 4e arc aortique droit et de la partie proximale de l'aorte dorsale droite, avec persistance de la partie distale de l'aorte droite. **B.** La sous-clavière droite anormale croise la ligne médiane en arrière de l'œsophage et peut le comprimer.

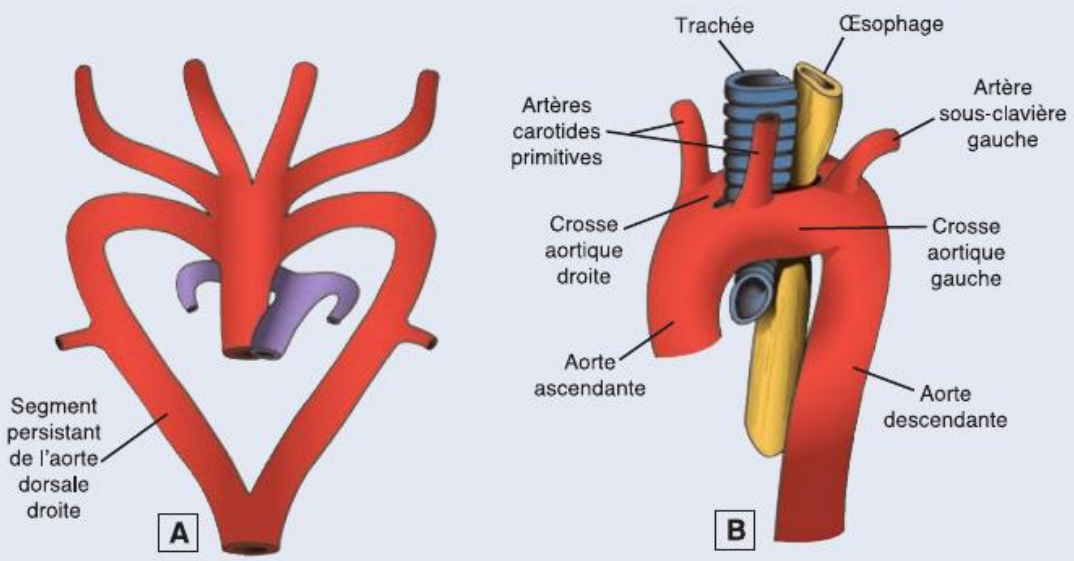


Figure 13.44 / Double crosse aortique. **A.** Schéma montrant la persistance du segment distal de l'aorte dorsale droite. **B.** Les deux crosses aortiques forment un anneau vasculaire autour de la trachée et de l'œsophage.

Une *double crosse aortique* s'observe lorsque l'aorte dorsale droite persiste entre l'origine de la 7e artère intersegmentaire et sa réunion avec l'aorte dorsale gauche (Fig. 13.44). Elle forme un *anneau vasculaire* autour de la trachée et de l'œsophage, entraînant souvent des troubles de compression : dyspnée, dysphagie.

La *crosse aortique droite* est une anomalie où le 4e arc aortique gauche et l'aorte dorsale gauche involuent et sont remplacés par leurs homologues droits ; parfois, le ligament artériel est situé à gauche et passe derrière l'œsophage. Il peut en résulter une dysphagie.

L'*interruption de la crosse aortique* est une malformation très rare (3/1 000 000 enfants nés vivants) due à l'oblitération anormale des 4es arcs aortiques droit et gauche (Fig. 13.45A). Elle a pour conséquence une interruption entre l'aorte ascendante et descendante. On en distingue trois types selon l'emplacement de l'anomalie : type A

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

(30 à 40 %), entre l'artère sous-clavière gauche et l'aorte descendante (Fig. 13.45B), type B (50 à 60 %) entre la carotide gauche et l'artère sous-clavière gauche (Fig. 13.45C) et le type C (4 %) entre les carotides droite et gauche (Fig. 13.45D). Cette anomalie s'accompagne d'une communication interventriculaire et de la persistance d'un canal artériel qui permet le passage du sang vers la partie inférieure du corps. Bien que rare, cette anomalie survient chez 50 % des enfants atteints de syndrome de DiGeorge (voir chapitre 17, p. 344).

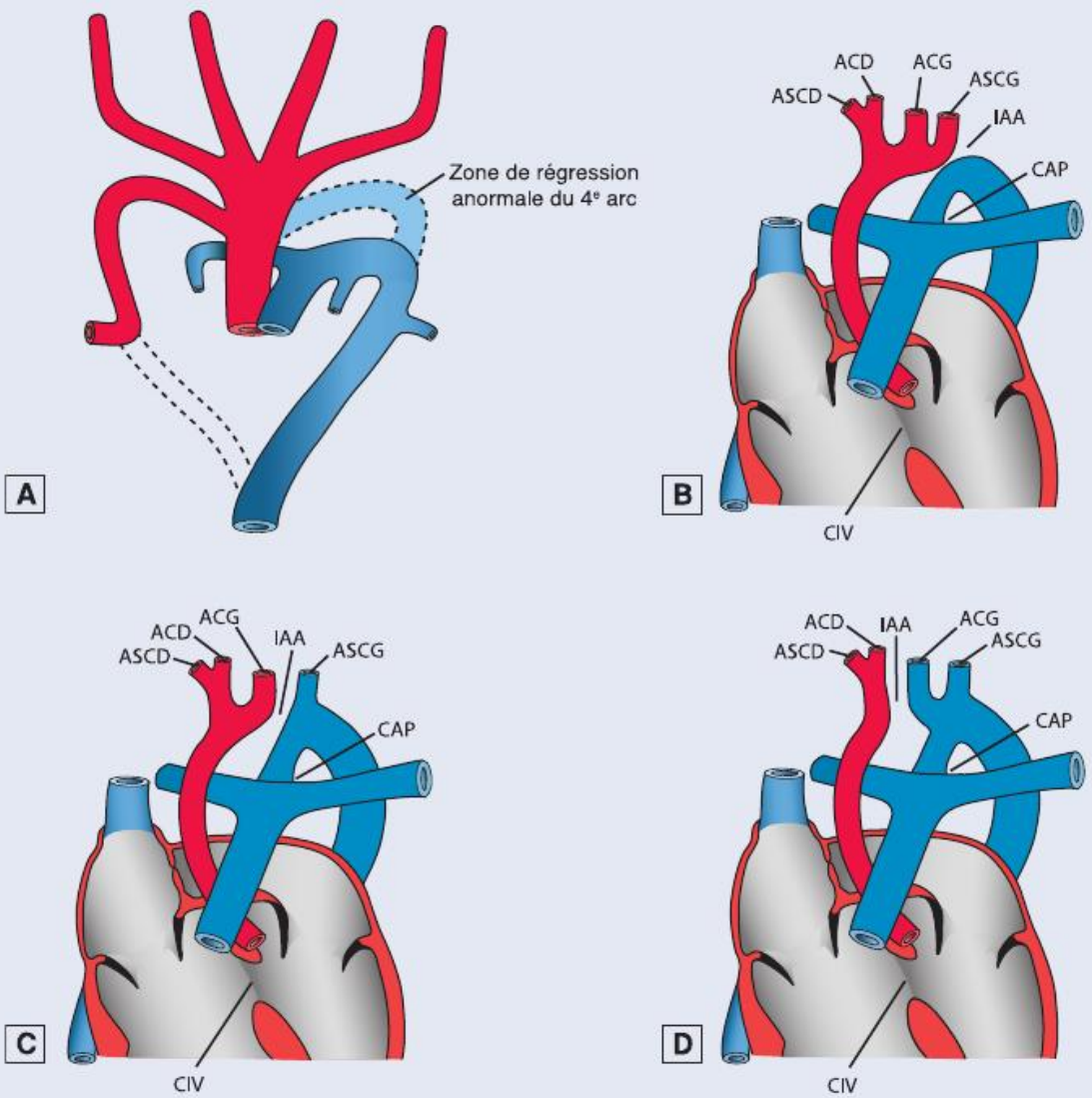


Figure 13.45 / **A.** Schémas des modes de régression anormale du 4e arc aortique gauche, avec comme conséquence trois situations distinctes d'interruption de l'aorte ascendante. Ces interruptions représentent le stade ultime de coarctation de l'aorte où l'artère est divisée en deux et non pas seulement sténosée. **B.** Interruption de type A (30 à 40 %). **C.** Interruption de type B (40 à 50 %). **D.** Interruption de type C (4 %). Noter la persistance du canal artériel pour permettre le passage du sang vers l'aorte descendante. Il existe aussi dans cette pathologie une communication interventriculaire parce que le septum du conotronc n'a pas atteint le coussinet endocardique ventral dans le canal auriculoventriculaire (voir Fig. 13.27, p. 234). La forme B d'interruption de la crosse aortique est souvent présente chez les enfants atteints du syndrome de DiGeorge, faisant partie du syndrome de délétion 22q11. ASCD/ASCG : artère sous-clavière droite/gauche ; ACD/ACG : artère carotide droite/gauche ; IAA : interruption de l'aorte ascendante ; CAP : canal artériel persistant ; CIV : communication interventriculaire.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

● Veines

À la 5e semaine, la circulation veineuse embryonnaire est assurée par trois paires de veines principales : les *veines vitellines* ou *omphalomésentériques*, drainant vers le sinus veineux le sang de la vésicule vitelline, les *veines ombilicales*, qui prennent leur origine dans les villosités choriales et ramènent à l'embryon le sang oxygéné, et les *veines cardinales*, drainant le corps de l'embryon proprement dit (Fig. 13.46).

Veines vitellines

Avant de pénétrer dans le sinus veineux, les veines vitellines forment un plexus autour du duodénum, puis traversent le *septum transversum*. À ce niveau, leur trajet est interrompu par la prolifération des cordons hépatiques, de telle sorte qu'il va se former, dans toute l'étendue du foie, un important réseau capillaire, constituant les *sinusoïdes hépatiques* (Fig. 13.47).

Lorsque la corne gauche du sinus veineux disparaît, la circulation de la partie gauche du foie est reprise par la veine vitelline droite (canal veineux hépatocardiaque droit), qui s'élargit progressivement pour former la *portion sus-hépatique de la veine cave inférieure*. La partie proximale de la veine vitelline gauche disparaît (Fig. 13.48A, B). Le réseau anastomotique entourant le duodénum se résout en un vaisseau unique, la *veine porte* (Fig. 13.48B). La veine vitelline droite devient la *veine mésentérique supérieure*, qui draine l'anse intestinale primitive. Quant à la partie distale de la veine vitelline gauche, elle disparaît également (Fig. 13.48A, B).

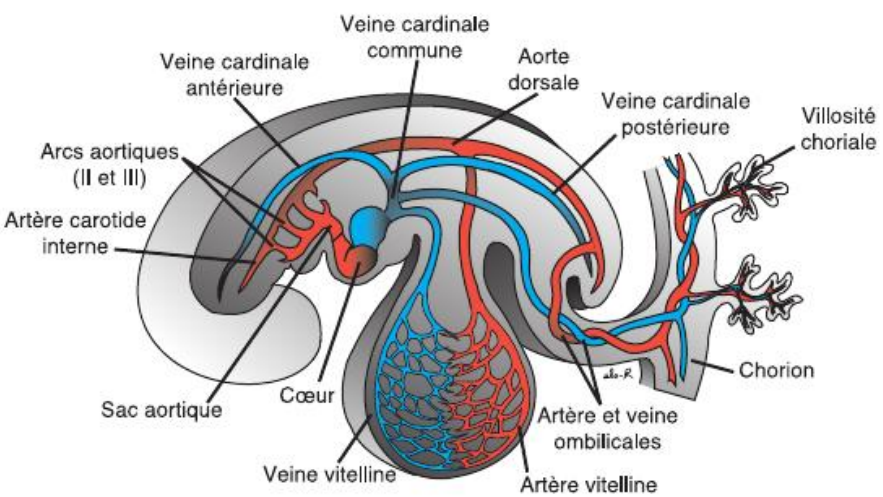


Figure 13.46 / Schéma de la circulation veineuse et artérielle chez un embryon de 4 mm (fin de la 4e semaine).

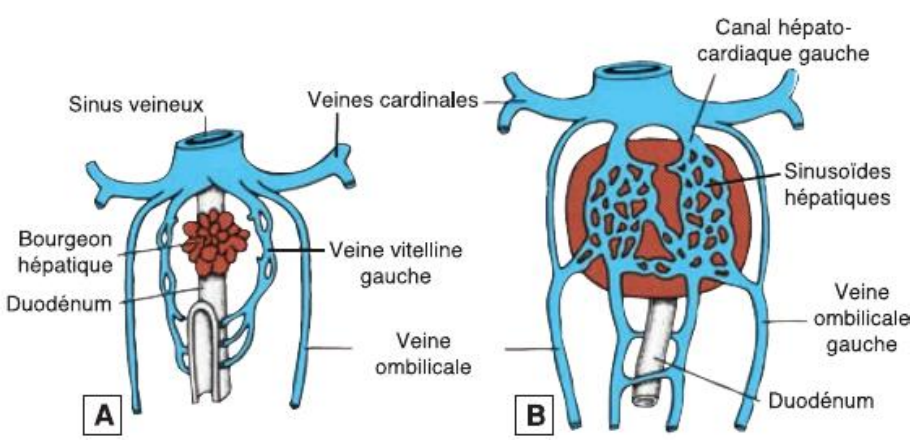


Figure 13.47 / Le développement des veines vitellines et ombilicales au cours des 4e **(A)** et 5e **(B)** semaines. Remarquer le plexus veineux autour du duodénum, la formation des sinusoïdes hépatiques et le début de shunt droite-gauche entre les veines vitellines.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

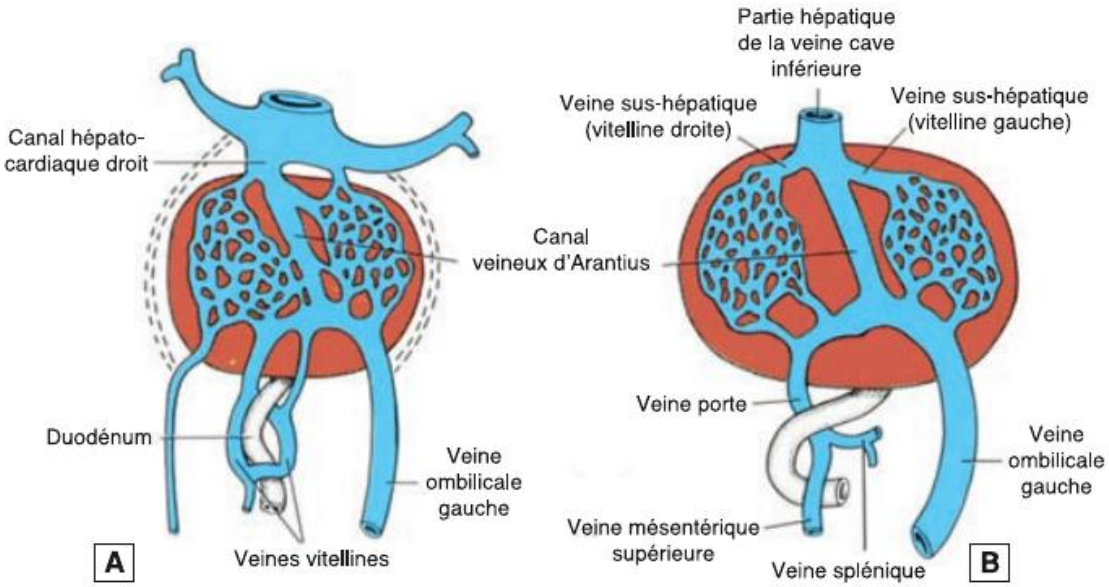


Figure 13.48 / Le développement des veines vitellines et ombilicales au cours des 2e (**A**) et 3e (**B**) mois. Remarquer la formation du canal veineux d'Arantius, de la veine porte et de la portion hépatique de la veine cave inférieure. Les veines splénique et mésentérique supérieure se jettent dans la veine porte.

Veines ombilicales

Au début, les veines ombilicales croisent les faces latérales du foie mais elles entrent ensuite en connexion avec les sinusoïdes hépatiques (Fig. 13.47A, B). Ainsi disparaissent les parties proximales des deux veines ombilicales. Le reste de la veine ombilicale droite disparaît également, si bien que seule la veine ombilicale gauche continuera à drainer vers le foie le sang du placenta (Fig. 13.48). Lorsque, au cours du développement ultérieur, la circulation placentaire s'accroît, une communication directe s'établit entre la veine ombilicale gauche et la veine cave inférieure : c'est le *conduit veineux* (NdT : canal veineux d'Arantius), qui court-circuite les sinusoïdes hépatiques (Fig. 13.48A, B). Après la naissance, la veine ombilicale gauche et le canal veineux s'oblitèrent et constituent respectivement le *ligament rond* (NdT : qui va du hile à l'ombilic) et le *ligament veineux du foie* (NdT : qui va du hile du foie à la veine cave inférieure).

Veines cardinales

Initialement, les veines cardinales représentent le principal système de drainage de l'embryon. Elles sont constituées par les *veines cardinales antérieures* qui drainent la partie céphalique, et les *veines cardinales postérieures* qui drainent le reste du corps. Veines cardinales antérieures et postérieures se rejoignent avant d'atteindre les cornes du sinus veineux et forment les courtes *veines cardinales communes*. Au cours de la 4e semaine, le système des veines cardinales est symétrique (Fig. 13.46).

Entre la 5e et la 7e semaine apparaîssent un certain nombre d'autres veines : les *veines sous-cardinales* (NdT : ou veines internes du corps de Wolff) qui drainent principalement les reins, les *veines sacrocardinales* qui drainent les membres inférieurs, et les veines *supracardinales* qui drainent les parois du corps par l'intermédiaire des veines intercostales. De cette façon, elles reprennent les fonctions des veines cardinales postérieures (Fig. 13.49).

La mise en place du système cave est caractérisée par l'apparition d'anastomoses entre les veines droites et gauches de manière telle que le retour veineux gauche est canalisé vers la droite.

L'*anastomose entre les veines cardinales antérieures* va donner naissance au *tronc veineux brachiocéphalique gauche* (Fig. 13.49A, B). La plus grande partie du sang du côté gauche de la tête et du membre supérieur gauche est ainsi dérivée vers la droite. Le segment terminal de la veine cardinale postérieure gauche ainsi qu'un segment de la veine cardinale supérieure se jetant dans le tronc brachiocéphalique gauche vont constituer un petit vaisseau : la *veine intercostale supérieure gauche*

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

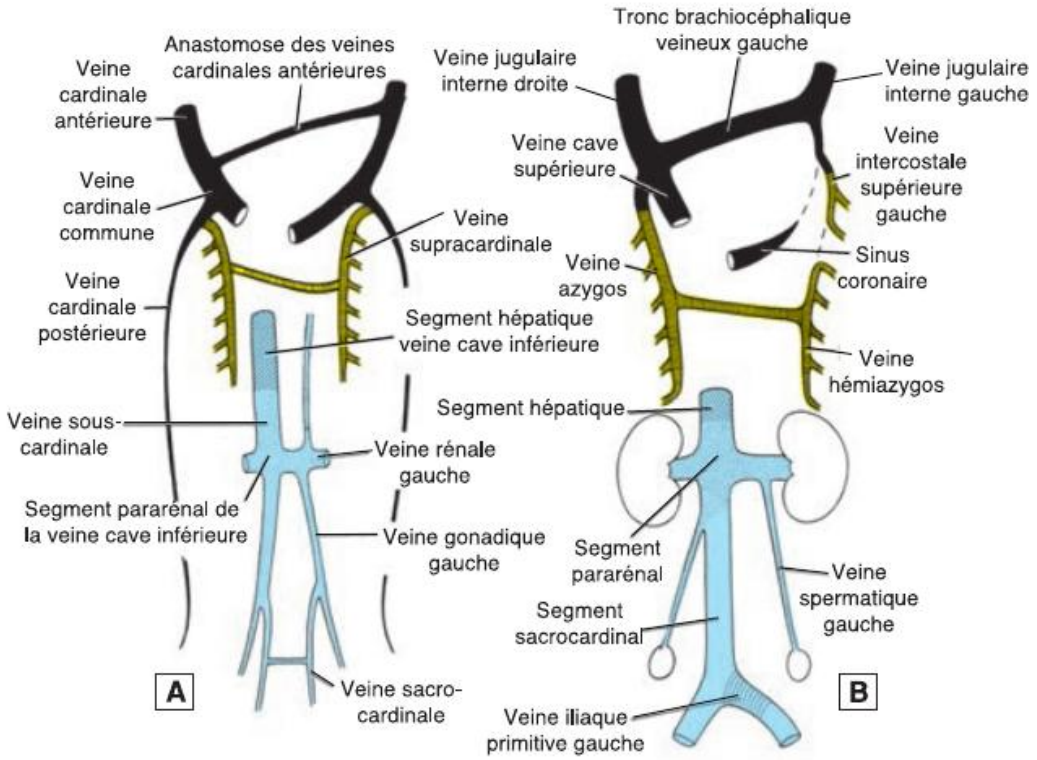


Figure 13.49 / Le développement de la veine cave inférieure, de la veine azygos et de la veine cave supérieure. **A.** À la 7e semaine : remarquer l'anastomose entre les deux veines sous-cardinales, supracardinales, sacrocardinales et cardinales antérieures. **B.** À la naissance : remarquer les trois composantes de la veine cave inférieure.

(Fig. 13.49B). Cette veine draine les 2e et 3e espaces intercostaux. À droite, une veine similaire, la *veine intercostale supérieure droite*, se jette dans la veine azygos. La *veine cave supérieure* est formée par la veine cardinale commune droite et le segment proximal de la veine cardinale antérieure droite. Les veines cardinales antérieures fournissent le premier drainage veineux de la tête durant la 4e semaine et forme ensuite les *veines jugulaires internes* (Fig. 13.49). Les *veines jugulaires externes* dérivent d'un plexus veineux au niveau de la face et drainent la face et les parties latérales de la tête vers les veines sous-clavières.

L'*anastomose des veines sous-cardinales* deviendra la *veine rénale gauche*. Lorsque cette communication s'est établie, la veine sous-cardinale gauche disparaît, à l'exception de sa portion distale qui constitue la *veine gonadique gauche*. Le sang de la partie gauche est drainé vers la droite par la veine rénale gauche, qui dérive de l'anastomose des sous-cardinales. Ainsi la veine sous-cardinale droite représente la principale voie de retour veineux. Elle constituera le *segment rénal de la veine cave inférieure* (Fig. 13.49B).

L'*anastomose entre les veines sacrocardinales* deviendra la *veine iliaque commune gauche* (Fig. 13.49B). La veine sacrocardinale droite deviendra en définitive le segment sacrocardinal ou lombosacré de la veine cave inférieure. Lorsque le segment pararénal de la veine cave inférieure entre en connexion avec son segment hépatique qui dérive de la veine vitelline droite, la veine cave inférieure est complète. Elle comporte alors un segment hépatique, un segment pararénal et un segment sacrocardinal ou lombosacré.

À la suite de l'oblitération quasi complète des veines cardinales postérieures, les veines supracardinales gagnent en importance dans le drainage de la paroi du tronc. Les veines intercostales droites (de la 4e à la 11e) se drainent alors dans la veine supracardinale droite, qui va former avec un segment de la veine cardinale postérieure, la *veine azygos* (Fig. 13.49). À gauche, les veines intercostales (de la 4e à la 7e) se jettent dans la veine supracardinale gauche qui prend le nom de *veine hémi-azygos* et se déverse dans la veine azygos (Fig. 13.49B).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Applications cliniques

Anomalies du développement du système veineux

La complexité du développement de la veine cave explique aisément la fréquence des anomalies. De plus, le fait que le retour veineux se mette en place initialement de manière bilatérale avant de se déplacer vers la droite explique que des anomalies de la veine cave soient souvent observées chez des patients ayant des troubles de la latéralisation :

- une *veine cave inférieure double* se constitue quand la veine sacrocardinale gauche est restée en communication avec la veine sous-cardinale gauche (Fig. 13.50A). La veine iliaque primitive gauche peut être présente ou absente mais la veine gonadique gauche est toujours présente ;
- l'*absence de veine cave inférieure* est due au fait que la veine sous-cardinale droite n'a pas établi de connexion avec le foie. Son sang est dérivé directement dans la veine supracardinale droite (Fig. 13.49 et 13.50B). Ainsi le courant sanguin de la partie caudale du corps parvient au cœur par la veine azygos et la veine cave supérieure. Les veines sus-hépatiques s'abouchent dans l'oreillette droite à l'emplacement de la veine cave inférieure. Cette anomalie est habituellement associée à d'autres malformations cardiaques ;
- la présence d'une *veine cave supérieure gauche* est due à la persistance de la veine cardinale antérieure gauche et à l'oblitération de la veine cardinale commune et de la partie proximale de la veine cardinale antérieure droite (Fig. 13.51A). Dans ces conditions, le sang de la moitié droite du corps est dérivé vers la gauche par l'intermédiaire du tronc veineux brachiocéphalique. La veine cave supérieure gauche se jette dans l'oreillette droite par la corne gauche du sinus, c'est-à-dire le sinus coronaire ;
- la *double veine cave supérieure* est caractérisée par la persistance de la veine cardinale antérieure gauche et par l'absence de formation du tronc veineux brachiocéphalique. La veine cardinale antérieure gauche persiste sous forme d'une *veine cave supérieure gauche*, qui se jette, par l'intermédiaire du sinus coronaire, dans l'oreillette droite (Fig. 13.51B).

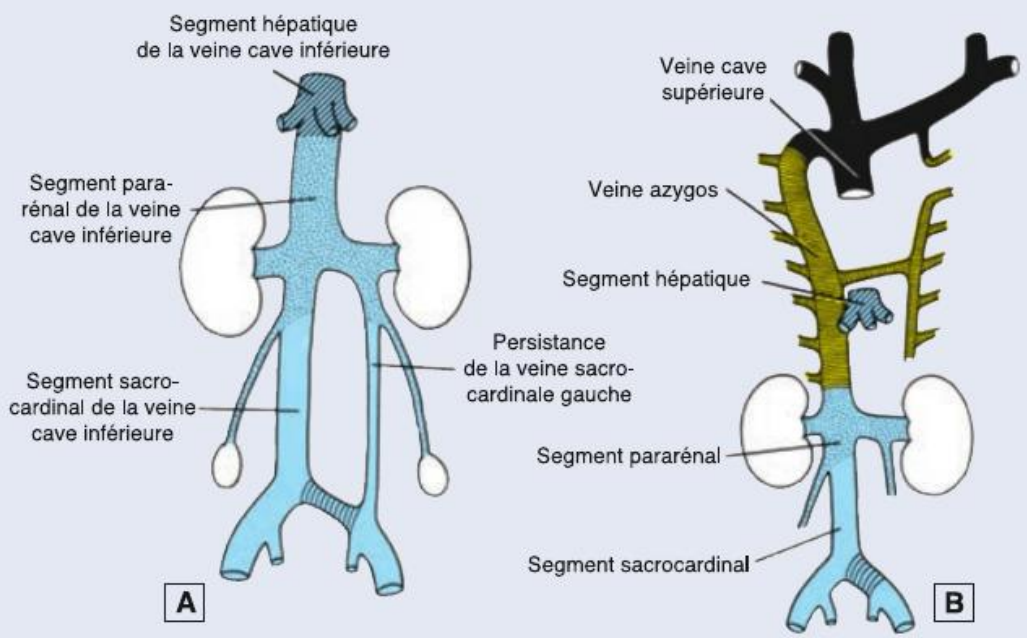


Figure 13.50 / **A.** Veine cave inférieure double dans la région lombaire par persistance de la veine sacrocardinale gauche. **B.** Absence de veine cave inférieure. La moitié inférieure du corps est drainée par la veine azygos qui se jette dans la veine cave supérieure. La veine sus-hépatique se jette dans le cœur à la place de la veine cave inférieure.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

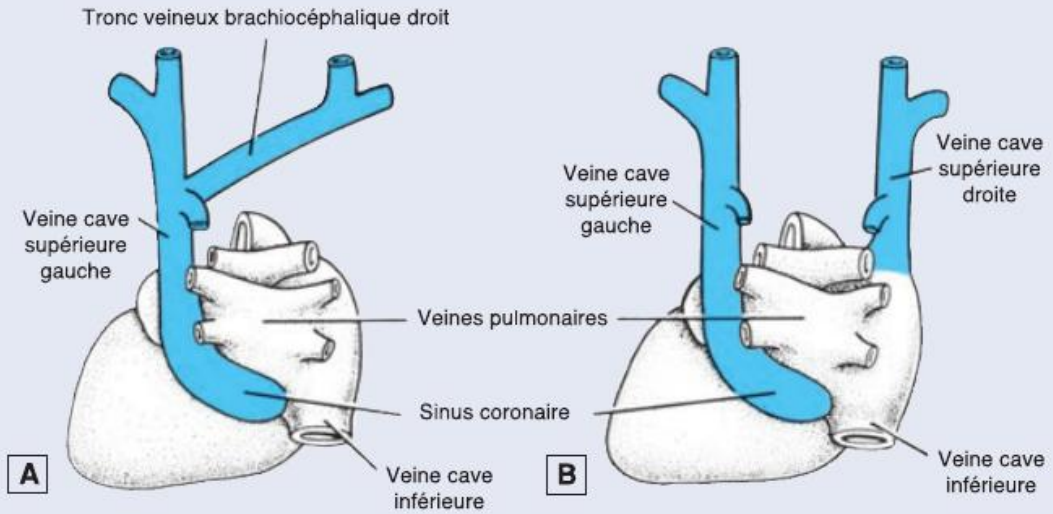


Figure 13.51 / A. Veine cave supérieure gauche se jetant dans l'oreillette droite par l'intermédiaire du sinus coronaire (vue postérieure). **B.** Veine cave supérieure double (non développement du tronc brachiocéphalique entre les deux veines cardinales antérieures) (vue postérieure).

CIRCULATION AVANT ET APRÈS LA NAISSANCE

● Circulation fœtale

Avant la naissance, le sang oxygéné du placenta (saturé à 80 % d'oxygène) retourne au fœtus par la veine ombilicale. Au moment où il va atteindre le foie, le courant sanguin est en grande partie dérivé par le canal veineux d'Arantius vers la veine cave inférieure, court-circuitant ainsi le foie. Une petite quantité pénètre dans les sinusoïdes hépatiques et s'y mélange avec le sang issu de la circulation porte (Fig. 13.52). Un *dispositif sphinctérien*, situé dans le *canal veineux d'Arantius*, près de l'abouchement de la veine ombilicale, régule le débit du sang en provenance du placenta vers les sinusoïdes hépatiques. On pense que ce sphincter se ferme lorsque, sous l'effet d'une contraction utérine, le retour veineux est trop important ; cette fermeture prévient ainsi une surcharge cardiaque brutale.

Au cours de son trajet dans la veine cave inférieure, le sang placentaire est mélangé avec le sang désaturé en provenance des membres inférieurs, puis il pénètre dans l'oreillette droite. Là, il est canalisé vers le foramen ovale par la valvule de la veine cave inférieure, et la majeure partie du sang passe directement dans l'oreillette gauche. Toutefois, une petite quantité de sang est arrêtée par le bord inférieur du *septum secundum* (*crista dividens*), et reste dans l'oreillette droite. Il s'y mélange avec le sang pauvre en oxygène, arrivant par la veine cave supérieure de la tête et des membres supérieurs.

De l'oreillette gauche où le sang se mélange avec de faibles quantités de sang non oxygéné en provenance des poumons, le courant sanguin va au ventricule gauche et à l'aorte ascendante. Puisque les artères coronaires et les carotides sont les premières branches de l'aorte ascendante, le myocarde et le cerveau sont irrigués par du sang riche en oxygène. Le sang désaturé en oxygène provenant de la veine cave supérieure passe dans le ventricule droit, puis dans le tronc pulmonaire. Comme les résistances périphériques sont élevées au cours de la vie fœtale dans les vaisseaux pulmonaires, la majeure partie du sang passe directement par l'intermédiaire du *canal artériel*, dans l'aorte descendante, où elle se mélange avec le sang venant de la portion proximale de l'aorte. De là, le courant sanguin retourne au placenta par l'intermédiaire des deux artères ombilicales. La saturation en oxygène dans les artères ombilicales avoisine 58 %.

Au cours de son trajet du placenta aux divers organes fœtaux, le sang, richement oxygéné dans la veine ombilicale, s'appauvrit progressivement en

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

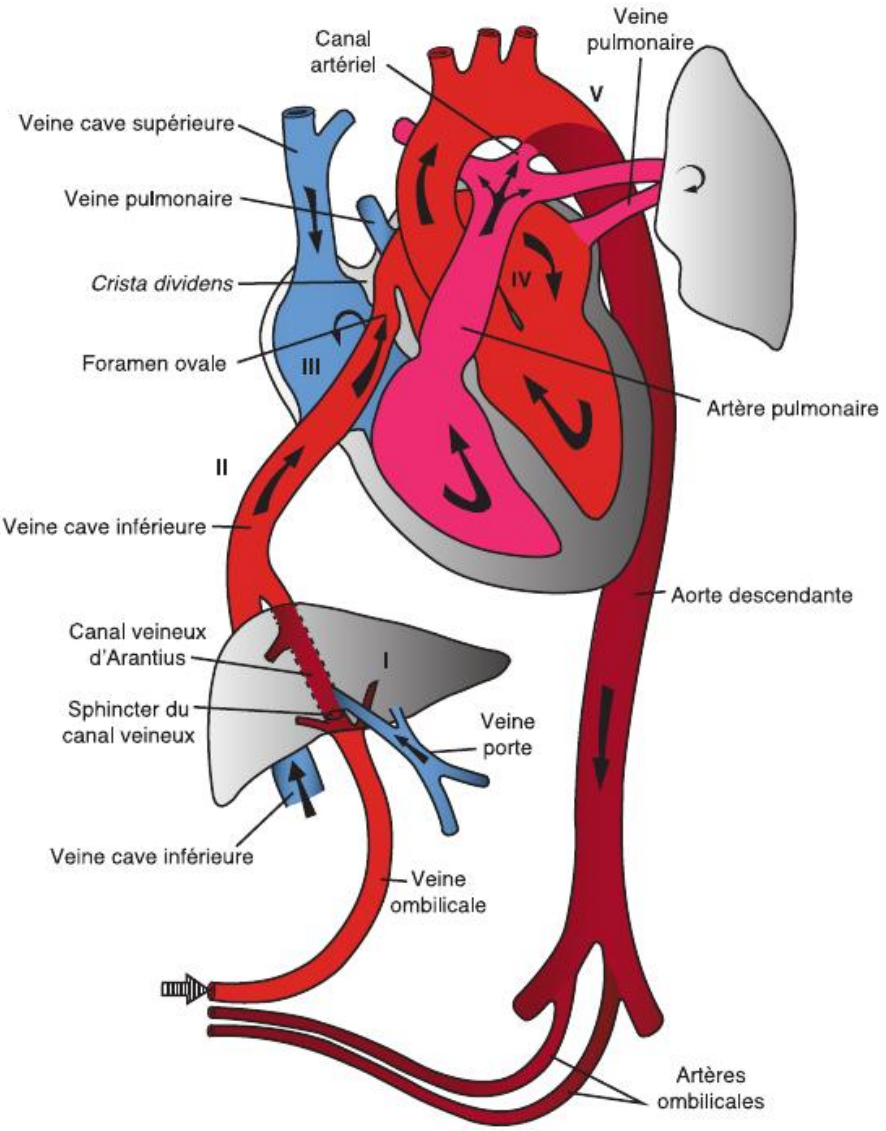


Figure 13.52 / La circulation fœtale juste avant la naissance. Les flèches indiquent le sens du courant sanguin. Remarquer les points de mélange de sang oxygéné et désoxygéné : I. foie, II. veine cave inférieure, III. oreillette droite, IV. oreillette gauche, V. abouchement du canal artériel dans l'aorte.

oxygène en se mélangeant avec des quantités variables de sang désaturé. Théoriquement, cela survient, avec une plus ou moins grande importance, aux endroits suivants (Fig. 13.52, I à V) :

- I. dans le foie, par mélange avec une petite quantité de sang venant du système porte ;
- II. dans la veine cave inférieure, qui draine le sang désaturé en oxygène des membres inférieurs, du pelvis et des reins ;
- III. dans l'oreillette droite, par mélange avec le sang revenant de la tête et des membres ;
- IV. dans l'oreillette gauche, par mélange avec le sang revenant des poumons ;
- V. à l'abouchement du canal artériel dans l'aorte descendante.

Modifications à la naissance

La suppression de la circulation placentaire et le début de la respiration entraînent chez le nouveau-né des modifications brutales au sein du système vasculaire. Le canal artériel se ferme par une contraction de sa paroi, le débit sanguin s'accroît rapidement dans les vaisseaux pulmonaires. Il s'ensuit une augmentation de pression dans l'oreillette gauche. Tandis que surviennent ces modifications du côté du cœur gauche, la pression diminue dans l'oreillette droite en raison de l'interruption du courant sanguin placentaire. De la sorte, le *septum primum* vient s'appliquer contre

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

le *septum secundum* et le foramen ovale est fonctionnellement obturé.

En résumé, le système vasculaire subit après la naissance les modifications suivantes (Fig. 13.53) :

- *obturation des artères ombilicales* : elle est due à une contraction des muscles lisses de la paroi artérielle et s'explique probablement par des stimuli thermiques et mécaniques, ainsi que par une modification de la pression partielle en oxygène. Fonctionnellement, les artères sont obturées quelques minutes après la naissance. Mais l'oblitération définitive de la lumière artérielle par prolifération fibreuse peut demander 2 à 3 mois. Le segment distal des artères ombilicales constituera alors les *ligaments ombilicaux médiaux*, tandis que le segment proximal reste perméable et constitue les *artères vésicales supérieures* (Fig. 13.53) ;
- *obturation de la veine ombilicale et du canal veineux d'Arantius* : elle survient peu après l'obturation des artères ombilicales. De cette façon, le sang placentaire peut passer dans la circulation de l'enfant pendant quelques instants encore après la naissance. Après son involution, la veine ombilicale constitue le *ligament rond du foie*, situé dans le bord inférieur du ligament falciforme. Le canal veineux d'Arantius, qui va du ligament rond à la veine cave inférieure, s'oblitère également et constitue le *ligament veineux* ;
- *fermeture du canal artériel :* elle est due à une contraction de la paroi musculaire et survient presque immédiatement après la naissance, probablement sous l'effet de la *bradykinine* libérée par le poumon lors de la première inspiration. L'angiocardiographie et le cathétérisme cardiaque ont permis de montrer cependant, qu'au cours des premiers jours de la vie, un shunt gauche-droit n'est pas inhabituel. On pense que l'oblitération anatomique complète par prolifération de l'intima demande 1 à 3 mois. Chez l'adulte, le canal artériel oblitéré constitue le *ligament artériel* ;
- *fermeture du foramen ovale :* elle est due à une augmentation de pression dans l'oreillette gauche, associée à une diminution de pression du côté droit. Lors de la première inspiration, le *septum primum* s'applique contre le *septum secundum*. Mais, pendant les premiers jours de la vie, cette fermeture est réversible. Les pleurs de l'enfant entraînent un shunt droit-gauche, qui peut expliquer les accès de cyanose chez le nouveau-né. Le contact permanent des deux septa entraîne progressivement leur fusion vers la fin de la première année. Il faut remarquer cependant que, dans 20 % des cas, il n'existera jamais de fermeture anatomique parfaite (*foramen ovale perméable à la sonde*).

Vaisseaux lymphatiques

Le développement des vaisseaux lymphatiques est plus tardif que celui de l'appareil cardiovasculaire. Ils n'apparaissent qu'à la 5^{e} semaine. Leur origine n'est pas clairement établie. Il est possible qu'ils proviennent d'évaginations de l'endothélium des veines. Ils forment initialement six sacs lymphatiques : deux *jugulaires* à la jonction des veines sous-clavière et cardinale antérieure, deux *iliaques* à la jonction des veines iliaque et cardinale postérieure, un *rétropéritonéal* près de la racine du mésentère, et une *citerne lymphatique* (NdT : citerne de Pecquet) en arrière de l'arrière-cavité des épiploons. De nombreux canaux relient les sacs les uns aux autres et drainent ainsi la lymphe des membres, de la paroi thoraco-abdominale, de la tête et du cou. Initialement, deux canaux principaux, les canaux thoraciques droit et gauche, relient les sacs jugulaires à la grande citerne puis s'anastomosent entre eux. Le *canal thoracique* se développe ensuite à partir de l'anastomose entre la partie terminale du canal thoracique droit, et la partie crâniale du canal thoracique gauche. Le *collecteur lymphatique droit* provient de la partie crâniale du canal thoracique droit. Les deux canaux conservent leurs connexions initiales avec le système veineux et se déversent dans la circulation veineuse à la jonction des veines jugulaire interne et sous-clavière. Du fait des nombreuses anastomoses, les variations anatomiques du canal thoracique sont importantes.

La spécification des vaisseaux lymphatiques est régulée par le facteur de transcription *PROX1* qui stimule l'expression des gènes impliqués dans la différenciation lymphatique et inhibe les gènes impliqués dans la différenciation des vaisseaux sanguins. Le récepteur 3 du *VEGF*, récepteur du *VEGF* de type C est activé. Cette protéine provoque le bourgeonnement des cellules endothéliales exprimant *PROX1* pour initier la mise en place des vaisseaux lymphatiques à partir des veines.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

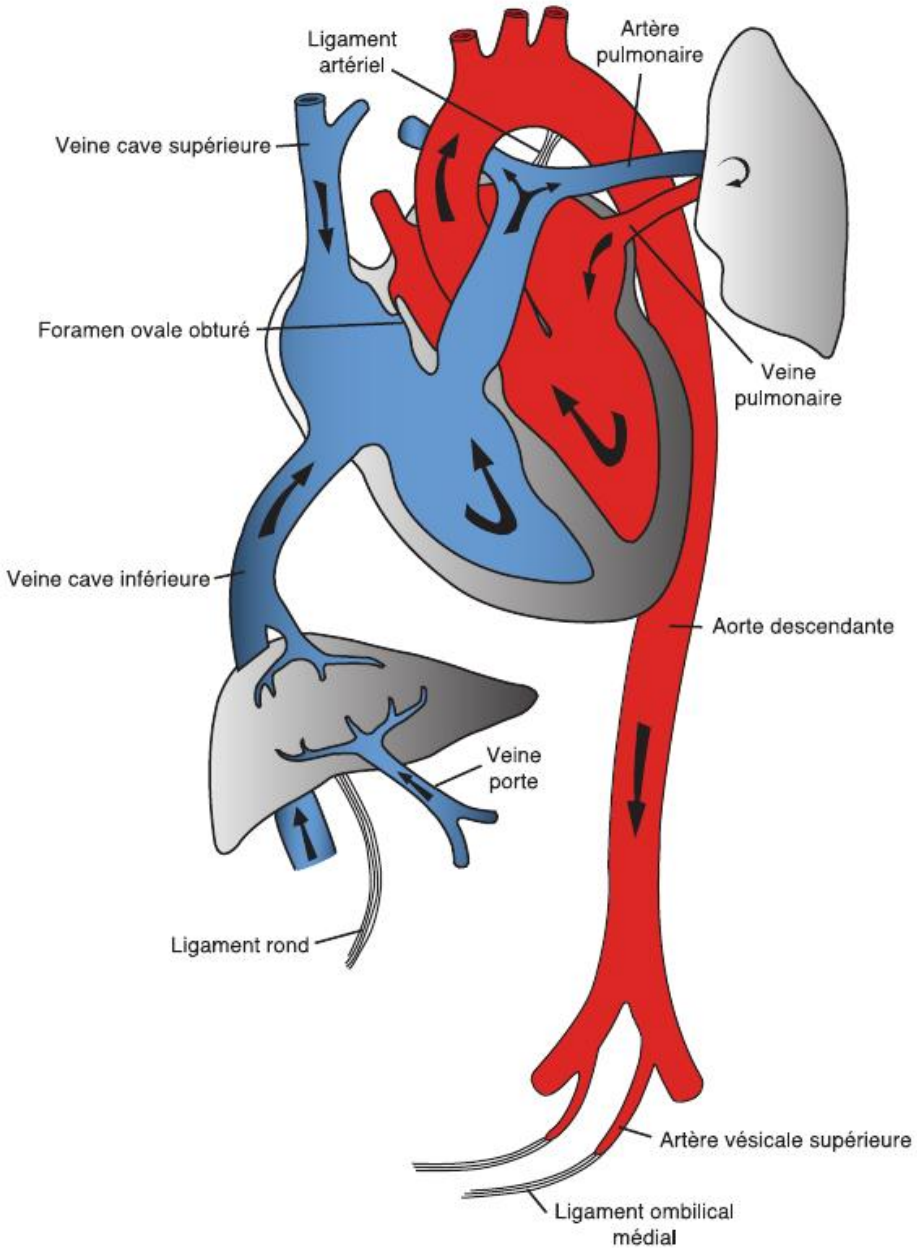


Figure 13.53 / Schéma de la circulation après la naissance. Les flèches indiquent le sens du courant sanguin. Remarquer les modifications résultant du début de la respiration et de l'interruption de la circulation placentaire.

RÉSUMÉ

Vers le 16e jour, les *cellules cardiaques progénitrices* migrent à travers la ligne primitive pour se positionner en avant de la plaque neurale où elles se disposent en fer à cheval au niveau du *premier champ cardiaque* (aire cardiaque primitive) dans la splanchnopleure (Fig. 13.1). Au moment de leur migration, elles sont spécifiées, d'une part pour un positionnement latéralisé (Fig. 13.3), de part et d'autre de la ligne médiane pour contribuer soit au cœur droit soit au cœur gauche, d'autre part pour une participation spécifique à un territoire défini du cœur (oreillettes, ventricule gauche et une partie du ventricule droit) (Fig. 13.1A). Le reste du cœur (une partie des oreillettes, une partie du ventricule droit, le bulbe et le tronc artériel [voie d'éjection]) dérive des cellules du *second champ cardiaque* (Fig. 13.2). Celui-ci se forme à partir de cellules issues de la ligne primitive qui migrent dans la splanchnopleure

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

située au voisinage du plancher de la partie postérieure du pharynx. Ces cellules reçoivent les mêmes signaux de latéralisation et régulent la contribution des cellules des crêtes neurales au cloisonnement de la voie d'éjection, y compris la spiralisation de la cloison du bulbe (Fig. 13.2 et 13.30). Des troubles de la latéralisation peuvent provoquer de nombreux types de malformations cardiaques, tandis que des troubles du second champ cardiaque provoquent des anomalies de la voie d'éjection, incluant transposition des gros vaisseaux, sténose pulmonaire, ventricule droit à double sortie, etc. (Tab. 13.1).

L'induction de la zone cardiogène est provoquée par l'entoblaste antérieur au voisinage des cellules cardiaques progénitrices qui se différencient alors en cardiomyoblastes et vaisseaux. Les protéines de type *BMP* sécrétées par l'entoblaste, associées à l'inhibition de *WNT* provoquent l'expression de *NKX2.5*, le gène clé responsable de l'organogenèse du cœur. Certaines cellules du premier champ cardiaque deviennent endothéliales et forment un tube alors que d'autres cellules se différencient en myoblastes. Vers le 22e jour, la plicature transversale ramène vers la ligne médiane les deux parties latérales des ébauches (Fig. 13.5) qui fusionnent, sauf dans leur partie caudale (future zone auriculaire), pour former un seul tube légèrement incurvé (Fig. 13.7), fait d'un revêtement endocardique entouré d'un manteau myocardique (Fig. 13.5C et 13.15). Dès ce stade, les cellules musculaires ont des propriétés contractiles et le cœur commence à battre spontanément. Durant la 4e semaine, le cœur prend une forme de *boucle* qui le conduit à se replier sur lui-même et acquérir sa position finale dans la moitié gauche du thorax, avec les oreillettes en position postérieure et les ventricules vers l'avant. Des troubles de la constitution de cette boucle conduisent à une *dextrocardie*. Cette pathologie peut être aussi due à des troubles de la latéralisation survenant plus précocement au cours du développement.

Le cloisonnement du cœur est dû entre autres au développement des *bourrelets endocardiques* dans le canal auriculoventriculaire (*bourrelets auriculoventriculaires*) et dans la région du cône et du tronc artériels (*bourrelets du conotronc*). En raison du positionnement et du rôle important de ces bourrelets, de nombreuses malformations cardiaques sont liées à des anomalies de leur développement.

Le développement des oreillettes est dépendant de l'expansion de l'ébauche de l'oreillette primitive initiale et de l'incorporation de nouvelles structures. À droite, le *sinus veineux* est incorporé et forme la *partie lisse* de l'oreillette droite (Fig. 13.11 et 13.13), séparée de la zone trabéculaire par la *crête terminale* (Fig. 13.13). À gauche, la *veine pulmonaire* qui se forme au niveau du *mésocarde dorsal* est positionnée dans la paroi postérieure de l'oreillette gauche où des cellules de la *protrusion dorsale mésenchymateuse* prolifèrent et accompagnent le *septum primum* au fur et à mesure que cette cloison se développe en direction du plancher de l'oreillette (Fig. 13.17). Secondairement, l'émergence de la veine pulmonaire est incorporée dans l'oreillette gauche par une expansion de l'oreillette jusqu'à ce que l'abouchement des quatre branches d'origine de la veine soit positionné dans la paroi postérieure de l'oreillette. Cette partie constitue la paroi lisse de l'oreillette gauche (Fig. 13.18). Le développement de la veine pulmonaire commence sur la ligne médiane et se poursuit vers la gauche de l'embryon, une des conséquences du phénomène de latéralisation. Le *retour veineux pulmonaire anormal total* dans lequel la veine pulmonaire est repoussée vers la droite et pénètre dans l'oreillette droite, la veine cave supérieure ou le tronc brachiocéphalique, peut survenir dans les *hétérotaxies* où cette latéralisation est perturbée.

Cloisonnement de l'oreillette : le *septum primum*, crête falciforme descendant du toit de l'oreillette, ne forme jamais une cloison complète. Il laisse persister un orifice, l'*ostium primum*, entre les deux oreillettes (Fig. 13.16). Secondairement, quand l'*ostium primum* est fermé par sa fusion avec les bourrelets endocardiques, l'*ostium secundum* se forme par des phénomènes d'apoptose qui créent un orifice dans le *septum primum*. Le *septum secundum* se forme mais un orifice interauriculaire persiste : le *foramen ovale*. Ce n'est qu'à la naissance, au moment où la pression augmente dans l'oreillette gauche, que les deux septa s'appliquent l'un contre l'autre, fermant ainsi la communication interauriculaire. Les anomalies du cloisonnement de

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

l'oreillette peuvent varier d'une absence totale de cloisonnement (Fig. 13.23) (forme majeure) à la persistance d'un petit orifice, le *foramen ovale perméable à la sonde*.

Cloisonnement du canal auriculoventriculaire : quatre *bourrelets endocardiques* entourent le canal auriculoventriculaire. La fusion des bourrelets supérieur et inférieur divise le canal auriculoventriculaire en un canal droit (tricuspide) et un canal gauche (mitral) (Fig. 13.16B-D). Ces bourrelets évoluent pour donner un tissu fibreux et forment la valve mitrale (bicuspide) à gauche et tricuspide à droite (Fig. 13.16F). La persistance d'un canal auriculoventriculaire commun (Fig. 13.24) et les anomalies de formation de ces valves, telles que l'atrésie tricuspidienne, sont des malformations bien connues.

Cloisonnement des ventricules : le septum interventriculaire est composé d'une épaisse partie *musculaire* et d'une mince partie *membraneuse* (Fig. 13.16F et 13.29), formée par le bourrelet endocardique auriculoventriculaire inférieur, le bourrelet aorticopulmonaire droit et le bourrelet aorticopulmonaire gauche (Fig. 13.27). L'absence de soudure de ces éléments entraîne la persistance d'une communication interventriculaire. Cette anomalie peut être isolée mais elle est fréquemment associée à d'autres malformations compensatrices (Fig. 13.33 et 13.34).

Cloisonnement du bulbe cardiaque : le bulbe est divisé pour donner le tronc artériel (aorte et tronc pulmonaire), le cône artériel (région infundibulaire) et la partie lisse du ventricule droit. La zone du tronc artériel est divisée par le *septum spirale* ou *aorticopulmonaire* pour donner les segments proximaux de l'aorte et de l'artère pulmonaire (Fig. 13.27). Les bourrelets aorticopulmonaires du cône séparent les infundibulum aortique et pulmonaire des ventricules gauche et droit. Associés aux bourrelets endocardiques inférieurs, ils ferment la cloison interventriculaire (Fig. 13.27). Des anomalies de cette division peuvent entraîner de nombreuses malformations, comme la *transposition des gros vaisseaux* et l'*atrésie valvulaire pulmonaire*. Leur origine peut concerner les *crêtes neurales* qui contribuent aussi à la formation du septum du bulbe (Fig. 13.30).

Arcs aortiques : chaque arc branchial contient initialement un arc aortique (Fig. 13.38 et 13.40). Quatre dérivés des arcs aortiques sont importants à considérer : les carotides (3es arcs aortiques), la crosse de l'aorte (4^{e} arc aortique gauche), l'artère pulmonaire (6^{e} arc) qui, au cours de la vie fœtale, est en communication avec l'aorte par le canal artériel, et l'artère sous-clavière droite, formée à partir du 4^{e} arc aortique droit, la portion distale de l'aorte dorsale droite et la 7^{e} artère intersegmentaire droite (Fig. 13.40B). Les principales anomalies des arcs aortiques sont la persistance du canal artériel et la coarctation de l'aorte (Fig. 13.42), la persistance d'un arc aortique droit et l'origine anormale de l'artère sous-clavière droite (Fig. 13.43 et 13.44), qui peuvent se traduire par des complications respiratoires et une dysphagie.

Les *artères vitellines* irriguent la vésicule ombilicale. Plus tard, elles donneront le *tronc cœliaque*, les *artères mésentériques supérieure et inférieure*. Ces trois artères irrigueront respectivement l'*intestin antérieur, moyen et postérieur*.

Les *artères ombilicales*, paires, naissent des artères iliaques communes correspondantes. Elles s'oblitèrent après la naissance, formant les *ligaments ombilicaux médiaux*. Leur portion initiale demeure perméable, donnant l'*artère iliaque interne* et les *artères vésicales*.

Système veineux : on reconnaît trois grands systèmes veineux embryonnaires : le *système des veines vitellines*, qui donnera le *système porte*, le système des veines cardinales, qui donnera le *système cave*, et le *système des veines ombilicales*, qui disparaît après la naissance. Le système cave, qui est complexe, peut être le siège de nombreuses anomalies : par exemple, double veine cave inférieure ou supérieure et positionnement gauche de la veine cave souvent associé à des troubles de la latéralité (Fig. 13.51).

Modifications circulatoires à la naissance : pendant la vie fœtale, c'est la circulation placentaire qui assure l'oxygénation du fœtus. À la naissance, les poumons prennent le relais des échanges gazeux. Les modifications qui surviennent au niveau de l'appareil circulatoire à la naissance et dans les premiers mois de la vie post-natale sont les suivantes :

- fermeture du canal artériel ;
- fermeture du foramen ovale ;
- obturation de la veine ombilicale et du canal veineux d'Arantius, qui persiste sous forme du *ligament rond* et du *ligament veineux* ;

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

• obturation des artères ombilicales donnant les *ligaments ombilicaux médiaux*.

Système lymphatique : il se développe plus tard que l'appareil cardiovasculaire. Il provient de cinq sacs lymphatiques (deux jugulaires, deux iliaques et un rétropéritonéal) et de la grande citerne. De nombreux canaux se forment, reliant ces sacs et drainant toutes les parties du corps. En définitive, le *canal thoracique* se forme à partir d'une anastomose entre deux canaux thoraciques primitifs (partie distale du canal thoracique droit et partie crâniale du canal thoracique gauche). Le *collecteur lymphatique droit* se développe à partir de la partie crâniale du canal thoracique droit.

QUESTIONS PRATIQUES

1 ● Une échographie prénatale, chez une femme de 35 ans, à la 12e semaine de grossesse, montre une image anormale du cœur fœtal. Au lieu d'un cœur à quatre chambres séparées par une cloison cruciforme, il manque une partie située juste en dessous de la croix. Que représentent les cloisons présentes ? De quelle malformation l'enfant est-il atteint ?

2 ● Un nouveau-né est atteint de malformations craniofaciales sévères et d'une transposition des gros vaisseaux. Quelle population cellulaire peut être impliquée dans cette association de malformations et quelle cause a pu produire ces effets ?

3 ● Quel type de tissu est impliqué dans la division du cœur en quatre chambres et du tronc artériel en aorte et artère pulmonaire ?

4 ● Un patient présente une difficulté à la déglutition. Quelles sont les anomalies vasculaires qui peuvent en être la cause ? Quelle est leur origine embryologique ?

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 14

Appareil respiratoire

FORMATION DE L'ÉBAUCHE PULMONAIRE

L'ébauche de l'appareil respiratoire apparaît à la 4e semaine sous forme d'une excroissance de la paroi ventrale de l'intestin antérieur, le *diverticule respiratoire* (*bourgeon pulmonaire*) (Fig. 14.1A). L'apparition et la localisation du bourgeon pulmonaire sur le tube digestif sont déterminées par une augmentation de la concentration en *acide rétinoïque* (AR) produit par le mésoderme adjacent. Cette augmentation provoque une stimulation de l'expression du gène *TBX4*, facteur de transcription sécrété par l'entoblaste du tube digestif à l'endroit où apparaît le bourgeon respiratoire. *TBX4* induit la formation du bourgeon, la croissance et la différenciation des poumons. De ce fait, le *revêtement épithélial* du larynx, de la trachée, des bronches et des poumons est entièrement d'origine *entoblastique*. Les *éléments cartilagineux et musculaires* de la trachée et des poumons, et le *tissu conjonctif*, sont d'origine mésoblastique, provenant de la *splanchnopleure* qui entoure l'intestin antérieur.

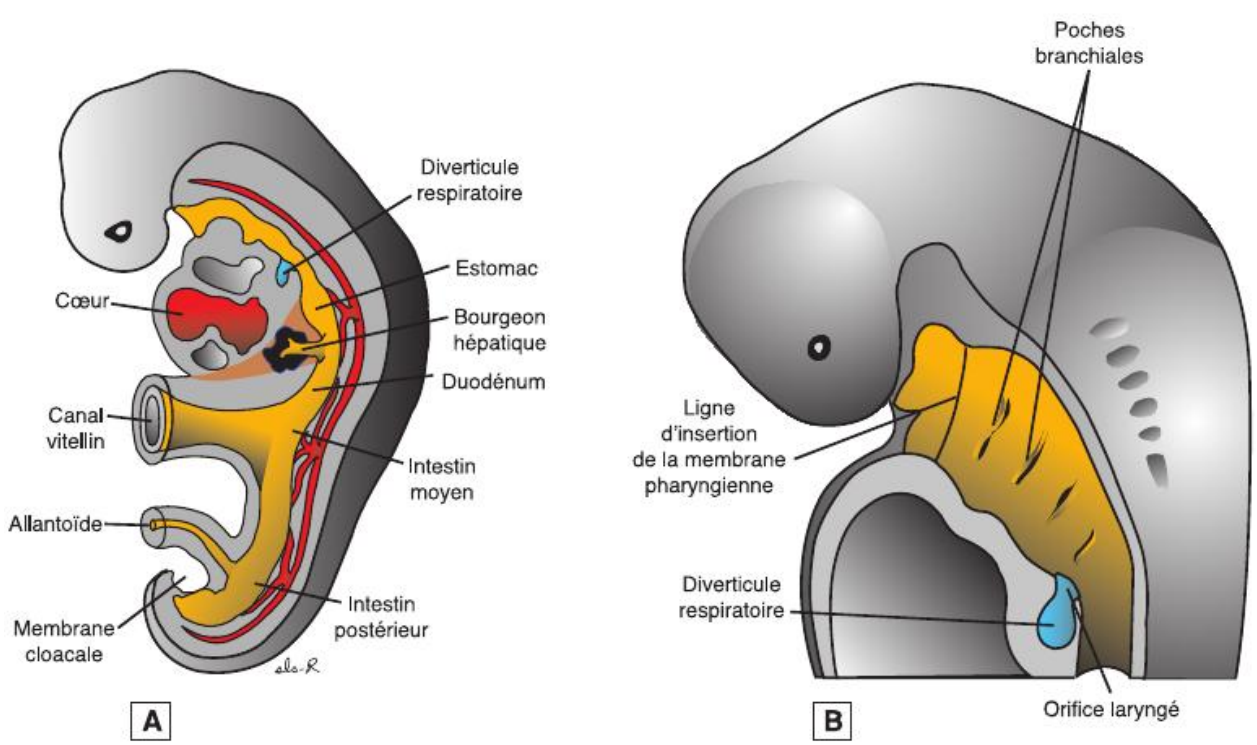


Figure 14.1 / **A.** Schéma montrant les rapports du diverticule respiratoire avec le cœur, l'estomac, le foie, chez un embryon d'environ 25 jours. **B.** Coupe sagittale de l'extrémité céphalique d'un embryon de 5 semaines montrant les poches entobranchiales et l'orifice laryngotrachéal.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Initialement, le diverticule respiratoire s'ouvre largement dans l'intestin antérieur (Fig. 14.1B) mais, tandis qu'il progresse en direction caudale, il va être séparé de l'intestin antérieur par deux crêtes latérales, les *crêtes œsotrachéales*, qui vont ensuite fusionner pour former un septum (Fig. 14.2A). Ce *septum œsophagotrachéal* divise l'intestin antérieur en une partie dorsale, l'*œsophage*, et une partie ventrale, qui donnera la *trachée* et les *bourgeons bronchiques* (Fig. 14.2B, C). L'ébauche respiratoire reste en communication avec le pharynx par l'*orifice laryngé* (Fig. 14.2D).

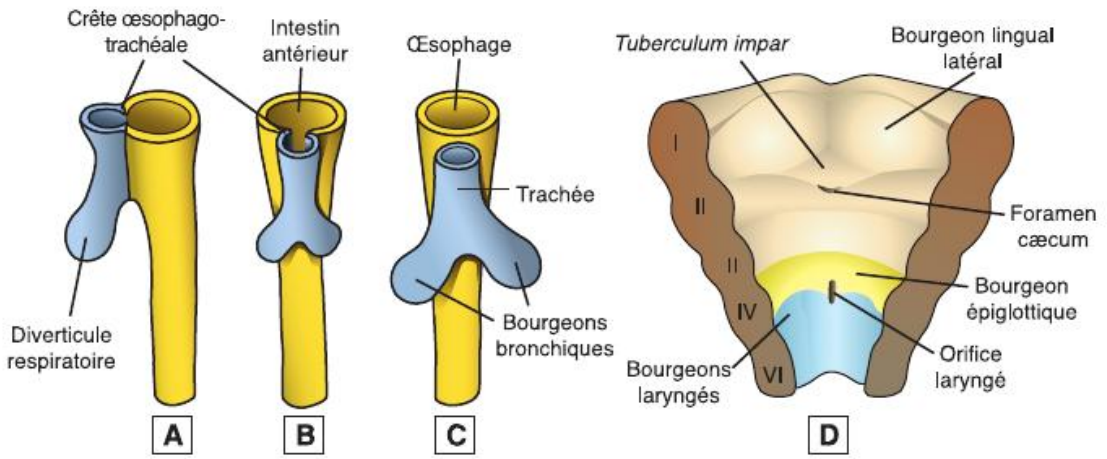


Figure 14.2 / A-C. Stades successifs du développement du diverticule respiratoire. Remarquer les crêtes œsophagotrachéales et la formation du septum divisant l'intestin antérieur en œsophage et trachée, avec les bourgeons bronchiques. **D.** La partie antérieure du pharynx vue d'en haut. Remarquer l'orifice laryngé et les bourgeons qui l'entourent.

Applications cliniques

Les anomalies du cloisonnement œsotrachéal entraînent le plus souvent une *atrésie de l'œsophage* avec ou sans *fistule œsotrachéale*. La fréquence de cette malformation est de 1 cas sur 3 000 naissances environ. Dans 90 % des cas, l'extrémité supérieure de l'œsophage se termine en cul-de-sac borgne tandis que l'extrémité distale communique avec la trachée par un étroit canal fistuleux (Fig. 14.3A). L'atrésie isolée, sans fistule (Fig. 14.3B), et les fistules isolées sans interruption œsophagienne (Fig. 14.3C) ne représentent chacune que 4 % des cas. D'autres variétés encore plus rares (Fig. 14.3D, E) ne représentent chacune que 1 % des cas. L'association avec d'autres malformations est fréquente, notamment avec des malformations cardiaques (33 % des cas). On décrit en particulier un syndrome plurimalformatif (syndrome de VACTERL) associant malformations *v*ertébrales, atrésie *a*nale, malformation *c*ardiaque, fistule *t*rachéo-œsophagienne, atrésie de l'œsophage, anomalies *r*énales et anomalies des membres (*l*imbs), d'étiologie inconnue mais survenant avec une fréquence supérieure au simple calcul des probabilités.

L'hydramnios est fréquent au cours des fistules trachéo-œsophagiennes. On l'explique par l'absence de passage normal du liquide amniotique vers le tractus intestinal. À la naissance, le passage anormal, de liquide amniotique et/ou gastrique par la fistule, dans le tractus trachéobronchique peut conduire à des complications bronchopulmonaires (inflammation pulmonaire, pneumonie).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

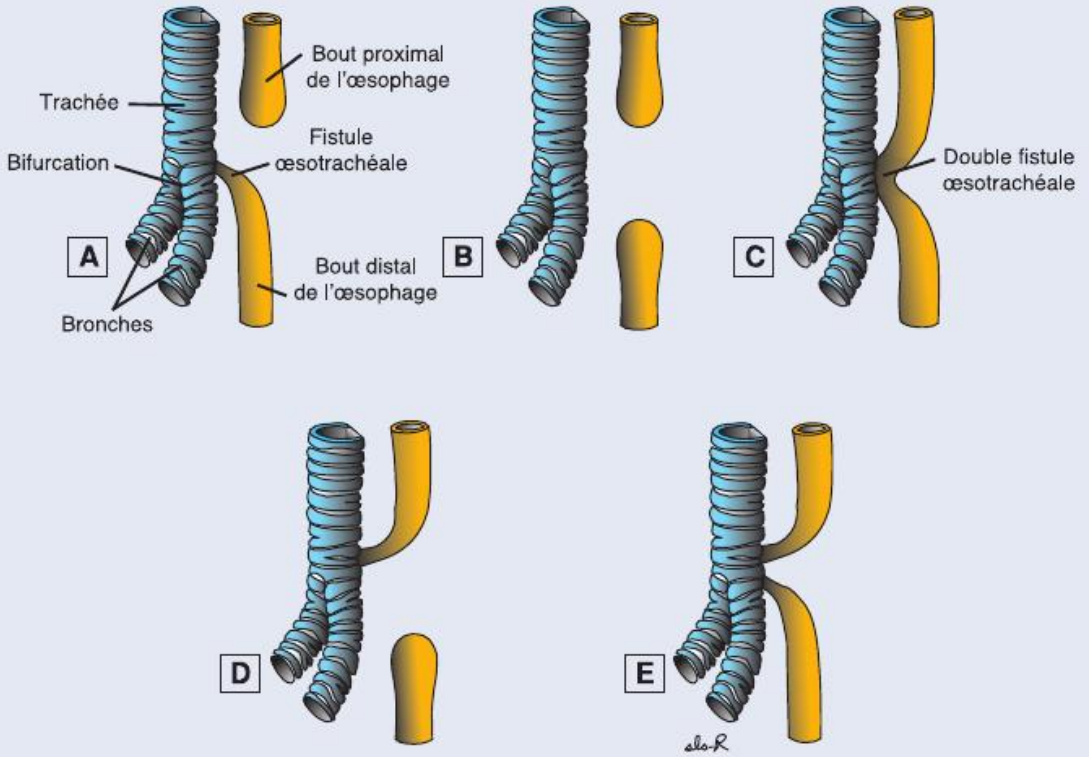


Figure 14.3 / Atrésie de l'œsophage avec ou sans fistule œsophagotrachéale. **A.** Atrésie avec fistule (90 % des cas) avec la partie supérieure de l'œsophage borgne et la partie inférieure formant une fistule avec la trachée. **B.** Atrésie sans fistule (4 %). **C.** Fistule isolée (4 %). **D et E.** Autres variétés (1 %).

LARYNX

Le revêtement interne du larynx est d'origine entoblastique mais les cartilages et les muscles du larynx proviennent des *4e et 6e arcs branchiaux*. Par suite de la prolifération rapide de ce mésenchyme, l'orifice laryngé, qui se présentait primitivement comme une fente sagittale, prend une forme en T (Fig. 14.4A). Puis le mésenchyme des deux arcs se différencie en cartilages *thyroïde*, *cricoïde* et *aryténoïde*, donnant au larynx sa configuration définitive (Fig. 14.4B).

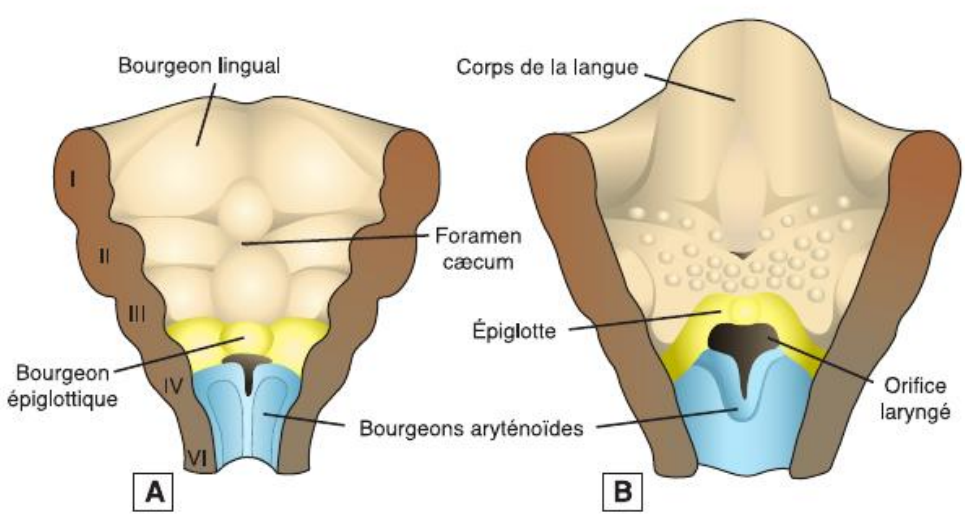


Figure 14.4 / L'orifice laryngé et les bourgeons qui l'entourent à des stades successifs du développement. **A.** À 6 semaines. **B.** À 12 semaines.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Au moment de la formation des cartilages laryngés, une prolifération rapide de l'épithélium laryngé va entraîner une occlusion temporaire de l'orifice laryngé. Par la suite, la reperméabilisation s'effectue par vacuolisation et il se forme alors de chaque côté un récessus, les *ventricules laryngés*. Ces territoires sont limités par des replis qui formeront les *cordes vocales supérieure et inférieure*.

Les muscles du larynx dérivent du mésenchyme des 4e et 6e arcs branchiaux et reçoivent leur innervation de la Xe paire crânienne (*nerf vague*). Le *nerf laryngé supérieur* innerve les dérivés du 4e arc et le *nerf récurrent* les dérivés du 6e arc (voir chapitre 17, p. 336 pour plus de détails sur les cartilages du larynx).

TRACHÉE, BRONCHES ET POUMONS

Au stade où elle se sépare de l'intestin antérieur, l'ébauche respiratoire est formée d'une structure médiane, la *trachée*, et de deux excroissances latérales, les *bourgeons bronchiques* (Fig. 14.2B, C). Puis, au début de la 5e semaine, le bourgeon bronchique droit se divise en trois bronches lobaires, le gauche en deux bronches lobaires (Fig. 14.5A), esquissant ainsi la structure lobaire des poumons définitifs (Fig. 14.5B, C).

Les bourgeons bronchiques se développent en directions caudale et latérale au niveau de la cavité cœlomique (Fig. 14.6). De part et d'autre de l'intestin antérieur, ils occupent progressivement l'étroit *canal péricardopéritonéal*. Par la suite, les plis pleuropéritonéaux et pleuropéricardiques séparent les canaux *péricardopéritonéaux* des cavités péritonéales et péricardiques et les territoires restants deviennent les *cavités pleurales primitives* (voir chapitre 7). Le mésoblaste revêtant le bourgeon pulmonaire se différencie en *plèvre viscérale*. Le mésoblaste tapissant à l'intérieur la paroi thoracique se différencie en *plèvre pariétale* (Fig. 14.6A). L'espace qui les sépare constituera la *cavité pleurale* (Fig. 14.7).

Au cours du développement ultérieur, les bronches lobaires subissent une série de divisions dichotomiques, formant 10 *bronches segmentaires* dans le poumon droit et 8 dans le gauche, créant les *segments bronchopulmonaires* du poumon adulte. Vers la fin du 6e mois, on aboutit à des bronches de 17e ordre. Avant d'atteindre sa forme définitive, l'arbre bronchique subira encore 6 nouvelles divisions durant la période post-natale. Ce développement bronchopulmonaire fait intervenir des interactions épithéliomésenchymateuses entre l'entoblaste des bourgeons et la splanchnopleure qui l'entoure. Les signaux de division sécrétés par le mésoblaste impliquent des membres de la famille des facteurs de croissance fibroblastiques (FGF). En même temps, les poumons migrent en direction caudale de manière telle qu'à la naissance, la bifurcation trachéale se trouve en regard de la 4e vertèbre thoracique.

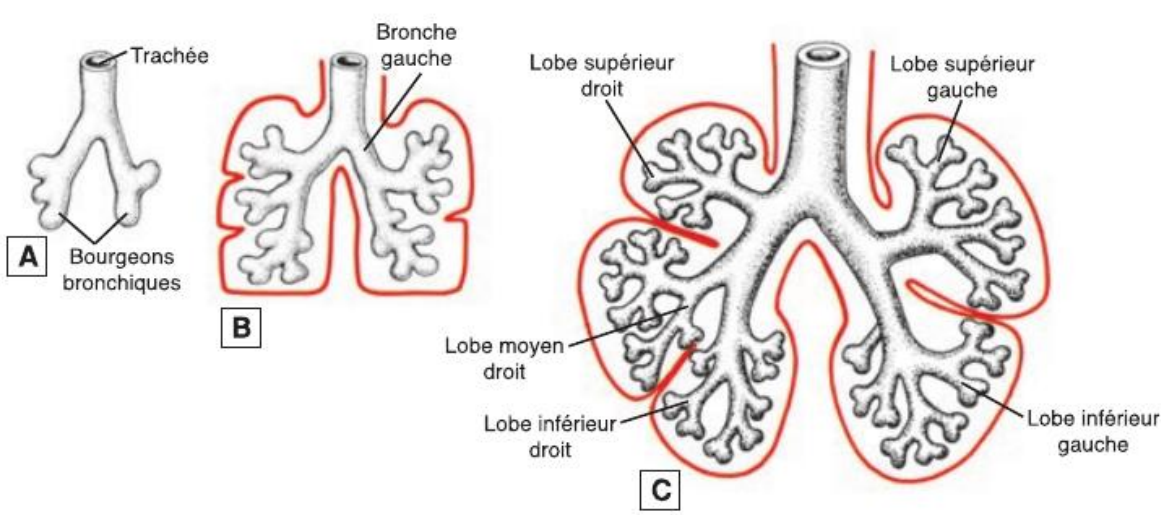


Figure 14.5 / Stades successifs du développement de la trachée et des poumons. **A.** À 5 semaines. **B.** À 6 semaines. **C.** À 8 semaines.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

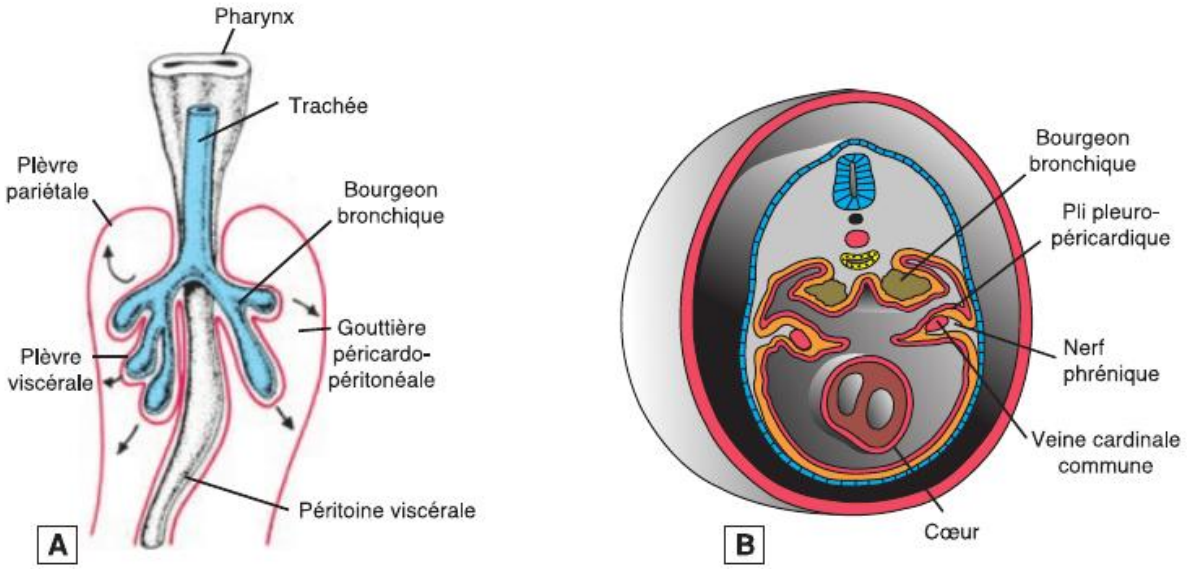


Figure 14.6 / Expansion des bourgeons bronchiques dans les gouttières péricardopéritonéales. À ce stade du développement, les gouttières communiquent largement avec les cavités péritonéale et péricardique. **A.** Bourgeons bronchiques, vue antérieure. **B.** Coupe transversale passant par les bourgeons bronchiques. Remarquer les plis pleuropéricardiques qui vont diviser la portion thoracique de la cavité cœlomique en cavité pleurale et cavité péricardique.

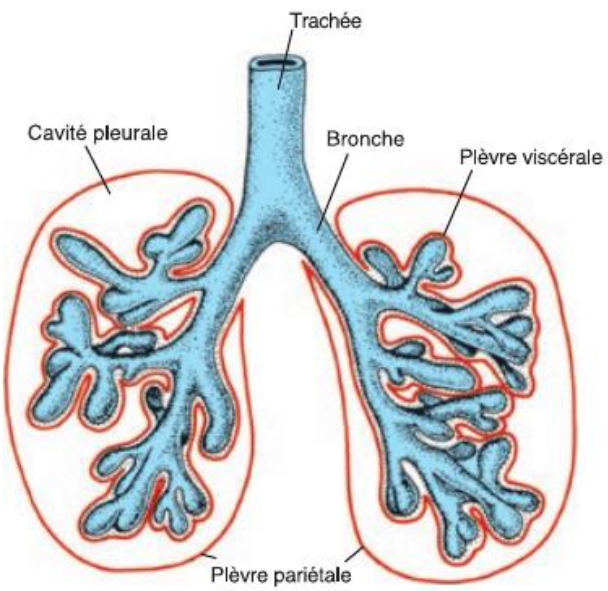


Figure 14.7 / Une fois les gouttières péricardopéritonéales séparées des cavités péricardique et pleurale, les poumons se mettent en place dans les cavités pleurales. Remarquer les plèvres viscérale et pariétale et la cavité pleurale définitive. La plèvre viscérale se réfléchit dans les sillons interlobaires.

MATURATION PULMONAIRE

Jusqu'au 7e mois de la vie fœtale, les bronchioles continuent à se diviser en éléments de plus en plus nombreux et de plus en plus petits (phase canalaire), et leur vascularisation s'accroît activement (Fig. 14.8A). Les *bronchioles terminales* se divisent pour former les *bronchioles respiratoires*, et chacune se divise pour déboucher dans 3 à 6 canaux alvéolaires (Fig. 14.8B). Ces canaux alvéolaires débouchent dans les *alvéoles primitives* délimitées par des cellules épithéliales aplaties en étroit contact avec les capillaires (Fig. 14.8B). Vers la fin du 7e mois, il existe un nombre suffisant de sacs alvéolaires matures et de capillaires pour assurer des échanges gazeux adéquats et pour permettre la survie chez le prématuré (Fig. 14.9 et Tab. 14.1).

Au cours des 2 derniers mois de la vie prénatale ainsi que des premières années de la vie extra-utérine, le nombre des alvéoles augmente notablement. De plus, les *cellules épithéliales alvéolaires* (*de type I*) s'amincissent considérablement, de manière telle que les capillaires font saillie dans les sacs alvéolaires (Fig. 14.9). Ce contact intime constitue la *barrière respiratoire*. Il n'existe pas avant la naissance d'*alvéole mature*.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

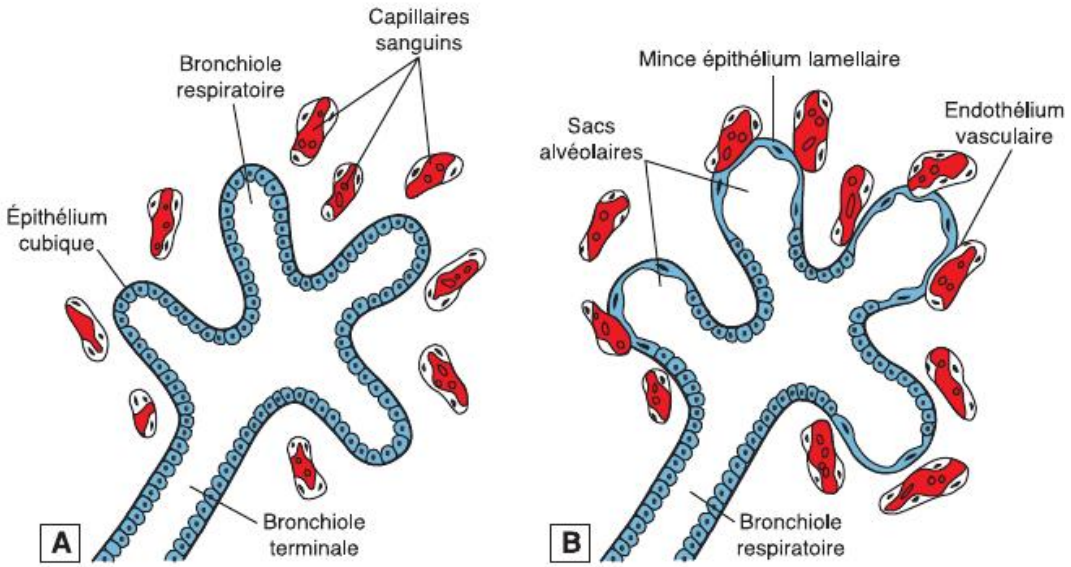


Figure 14.8 / Le développement histologique et fonctionnel du poumon. **A.** Phase canalaire (16 à 26 semaines). Remarquer les cellules cubiques tapissant les extrémités distales de l'arbre bronchiolaire (bronchioles respiratoires). **B.** Le stade des sacs alvéolaires commence à la fin du 6e mois et au début du 7e. Les cellules cubiques s'aplatissent, deviennent très minces et sont en contact intime avec l'endothélium des capillaires sanguins et lymphatiques. Ainsi se constituent les sacs alvéolaires ou alvéoles primitives.

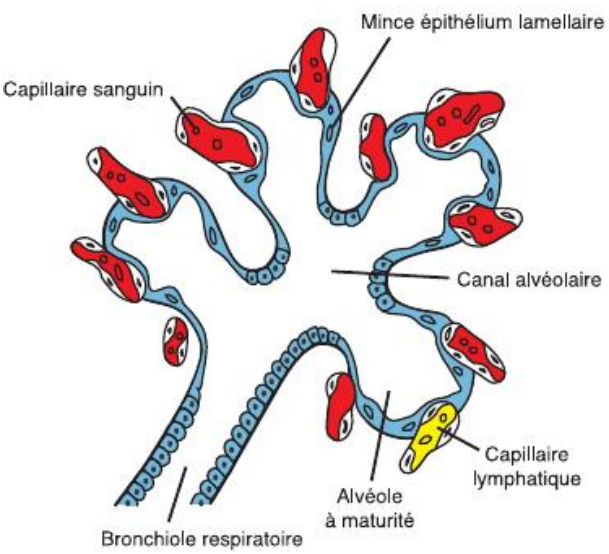


Figure 14.9 / Aspect histologique du poumon chez le nouveau-né. Remarquer les cellules lamellaires de l'épithélium alvéolaire (*cellules épithéliales alvéolaires de type I*) et la protrusion des capillaires dans le sac alvéolaire mature.

En plus des cellules endothéliales et des cellules alvéolaires aplaties, un autre type de cellules apparaît à la fin du 6e mois de développement : ce sont les *cellules épithéliales alvéolaires de type II*, qui sécrètent le *surfactant*, un liquide riche en phospholipides qui abaisse la tension superficielle au niveau de l'interface air-paroi alvéolaire.

Avant la naissance, les alvéoles pulmonaires sont remplies d'un liquide riche en chlore, qui contient aussi des protéines en petite quantité, un peu de mucus provenant des glandes bronchiques et le surfactant, sécrété par les cellules alvéolaires de type II. La concentration de surfactant dans le liquide alvéolaire augmente particulièrement au cours des 2 dernières semaines qui précèdent la naissance.

Au moment où la concentration en surfactant augmente (vers la 34e semaine), une partie des phospholipides passe dans le liquide amniotique et influence à ce niveau le comportement des macrophages. Ces macrophages activés migrent à travers le chorion dans l'utérus où ils produisent différentes protéines inflammatoires dont *l'interleukine-1*β (*IL-1*β). La production de ces protéines conduit à une augmentation de la synthèse de prostaglandines, ce qui provoque des contractions utérines. Ces mécanismes participeraient donc aux signaux en provenance du fœtus contribuant au début du travail et à la naissance.

Les *mouvements respiratoires fœtaux* commencent peu avant la naissance et entraînent l'inhalation de liquide amniotique. Ces mouvements sont importants pour stimuler le développement du poumon et activer les muscles respiratoires. À

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Tableau 14.1 / Maturation pulmonaire.

Stade pseudo-glandulaire	5 à 16 semaines	Divisions pour la constitution des bronchioles terminales Absence de bronchiole respiratoire ou d'alvéole
Stade canalaire	16 à 26 semaines	Chaque bronchiole terminale se divise en deux bronchioles respiratoires (ou plus), qui se divisent à leur tour en 3 ou 6 canaux alvéolaires
Stade des sacs alvéolaires	De la 26e semaine à la naissance	Formation des alvéoles primitives Apparition des capillaires (en contact intime)
Stade alvéolaire	8e mois et enfance	Alvéoles au stade de maturité avec des contacts endothéliocapillaires bien développés

la naissance, lorsque l'enfant commence à respirer, le liquide alvéolaire se résorbe rapidement, pour sa plus grande part au niveau des capillaires sanguins et lymphatiques, tandis qu'une faible quantité est vraisemblablement évacuée par voie trachéobronchique au cours de l'accouchement. Il subsiste à la surface des alvéoles, une fine couche de surfactant sous forme d'un film phospholipidique. Lorsque, au cours de la première inspiration, l'air emplit les alvéoles, ce surfactant empêche le développement d'une interface air-eau (sang) de trop haute tension superficielle. Sans cette couche lipidique de surfactant, les alvéoles se collaberaient durant l'expiration (atélectasie).

Après la naissance, les mouvements respiratoires font pénétrer l'air dans les alvéoles, ce qui entraîne une expansion du poumon dans la cavité pleurale. Les alvéoles augmentent de volume mais la croissance du poumon est surtout due à une augmentation du nombre des bronchioles respiratoires et des alvéoles. On estime que 1/6 seulement des alvéoles du poumon adulte sont présents à la naissance. La prolifération alvéolaire se poursuit jusqu'à l'âge de 10 ans pour fournir les autres alvéoles.

Applications cliniques

Le rôle du *surfactant* est capital pour la survie du *prématuré*. Son déficit entraîne une augmentation de la tension superficielle de la membrane alvéolaire, entraînant un risque de collapsus alvéolaire au cours de l'expiration. C'est une cause fréquente de *détresse respiratoire* et de mort chez le prématuré. On trouve alors dans les alvéoles collabées un liquide à haute teneur protéique, de nombreuses membranes hyalines et des corpuscules lamellaires dérivant probablement de la couche de surfactant. C'est pourquoi cette affection est connue sous le nom de *maladie des membranes hyalines*. Elle est responsable de 20 % des cas de mortalité néonatale. L'introduction récente d'un surfactant artificiel ainsi que le traitement par glucocorticoïdes des mères à risque d'accouchement prématuré pour stimuler la production de surfactant par le fœtus, a permis de réduire la mortalité par détresse respiratoire.

Bien qu'un grand nombre d'anomalies des poumons et de l'arbre bronchique aient été décrites (telles que l'agénésie d'un poumon ou l'absence de poumons, avec trachée se terminant en cul-de-sac), la plupart de ces anomalies macroscopiques sont rares. Plus fréquentes sont les divisions atypiques de l'arbre bronchique, qui peuvent entraîner parfois l'existence de lobules surnuméraires. Ces variations de l'arbre bronchique ont peu de conséquence fonctionnelle mais peuvent être la source de difficultés inattendues au cours d'une bronchoscopie.

Les malformations les plus intéressantes sont les *lobes pulmonaires ectopiques*, qui naissent de la trachée ou de l'œsophage. On pense que ces lobes sont dus à la présence de bourgeons respiratoires supplémentaires à partir de l'intestin antérieur, qui se développent indépendamment de l'appareil respiratoire principal.

Plus importants sur le plan clinique sont les *kystes pulmonaires congénitaux*. Ces kystes se forment à partir d'une dilatation des bronches terminales, ou de bronches plus importantes. Ils peuvent être petits et multiples, donnant à la radio un aspect en nid d'abeilles, ou peuvent se limiter à un ou plusieurs kystes plus volumineux. Ces structures kystiques se drainent mal et entraînent fréquemment des infections chroniques.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

RÉSUMÉ

L'*appareil respiratoire* dérive d'un diverticule de la paroi ventrale de l'intestin antérieur, si bien que le larynx, la trachée, les bronches et les alvéoles ont un revêtement épithélial d'origine entoblastique. Leurs éléments cartilagineux, conjonctifs et musculaires proviennent du mésoblaste. Au cours de la 4e semaine du développement, le *septum œsophagotrachéal* segmente l'intestin antérieur pour donner le bourgeon trachéobronchique en avant et l'œsophage en arrière. Une communication reste ouverte au niveau du larynx, qui se forme à partir des *4e et 6e arcs branchiaux*. À leur extrémité distale, les bourgeons bronchiques donnent deux bronches souches : celle de droite donne trois bronches lobaires et les lobes pulmonaires correspondants, celle de gauche deux bronches lobaires et deux lobes pulmonaires. Les anomalies du cloisonnement œsotrachéal entraînent des *atrésies de l'œsophage* et des *fistules œsotrachéales* (Fig. 14.3).

Après un stade pseudoglandulaire (5e à la 16e semaine) et un stade canalaire (16e à la 26e semaine), les cellules cubiques de l'épithélium respiratoire se transforment en cellules épithéliales alvéolaires aplaties (*cellules alvéolaires de type I*), en contact intime avec l'endothélium vasculaire. Au cours du 7e mois, les échanges gazeux deviennent possibles entre le sang et l'air des *alvéoles primitives*. Avant la naissance, les poumons contiennent un liquide composé d'une faible quantité de protéines, de mucus et de *surfactant*. Ce dernier sécrété par les *cellules épithéliales alvéolaires de type II* forme un mince revêtement phospholipidique sur la membrane plasmique des cellules de la paroi alvéolaire. Lors de la première respiration, le liquide alvéolaire est résorbé, à l'exception du surfactant qui empêche le collapsus alvéolaire à l'expiration, en réduisant la tension superficielle au niveau de la paroi de l'alvéole. Le déficit en surfactant est à l'origine des détresses respiratoires chez le prématuré (*maladie des membranes hyalines* par collapsus des alvéoles primitives).

La croissance des poumons après la naissance est principalement due à l'augmentation du *nombre* des bronchioles et des alvéoles et non à une augmentation de *taille* des alvéoles. La formation de nouvelles alvéoles se poursuit pendant les dix premières années de la vie.

QUESTIONS PRATIQUES

1 ● Une échographie prénatale a révélé un hydramnios. À la naissance, on constate un liquide abondant dans la cavité buccale. À quelles malformations doit-on penser ? Quel en est le mécanisme embryologique ? Recherchez-vous d'autres malformations par un examen complet ? Pourquoi ?

2 ● Un prématuré de 6 mois a des troubles respiratoires. Quelle peut en être la cause ?

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 15

Appareil digestif

SUBDIVISIONS DE L'INTESTIN PRIMITIF

Par suite des plicatures céphalocaudale et latérale de l'embryon, conduisant à la délimitation de l'embryon, une partie de l'entoblaste issu de la gastrulation est incorporée dans l'embryon pour constituer l'*intestin primitif*. Deux autres territoires restent extra-embryonnaires, la *vésicule ombilicale* et l'*allantoïde* (Fig. 15.1A-D).

Aux extrémités céphalique et caudale de l'embryon, l'intestin primitif correspond à deux tubes borgnes, l'*intestin antérieur* et l'*intestin postérieur*. Entre les deux, à la partie moyenne, l'*intestin moyen* reste temporairement en communication avec la *vésicule ombilicale* par le *canal omphalomésentérique* ou *vitellin* (Fig. 15.1D).

Le développement de l'intestin primitif et de ses dérivés est habituellement étudié en quatre parties :

- l'*intestin pharyngien*, ou *pharynx*, qui constitue la partie crâniale de l'intestin antérieur (à partir de la membrane pharyngienne) s'étend de cette membrane pharyngienne jusqu'au diverticule trachéobronchique. Cette partie est particulièrement importante pour le développement de la tête et du cou ; elle est décrite au chapitre 17 ;
- la *partie caudale de l'intestin antérieur* s'étend du diverticule trachéobronchique aux bourgeons hépatique et pancréatique ;
- l'*intestin moyen* commence après le bourgeon hépatique (au niveau de la fin de l'intestin antérieur) et s'étend jusqu'à un point correspondant chez l'adulte à la jonction du tiers moyen et du tiers gauche du côlon transverse ;
- l'*intestin postérieur* fait suite à l'intestin moyen, du dernier tiers du colon transverse jusqu'à la membrane cloacale (Fig. 15.1).

L'*entoblaste* forme le revêtement épithélial du tube digestif et donne naissance au *parenchyme* des *glandes annexes*, tels les hépatocytes au niveau du foie et les cellules des pancréas exocrine et endocrine. Le tissu conjonctif ainsi que la musculeuse et les séreuses dérivent de la splanchnopleure.

RÉGULATION MOLÉCULAIRE DU DÉVELOPPEMENT DU TUBE DIGESTIF

La spécification régionale du tube digestif en ses différents composants survient au moment où les deux feuillets latéraux de la paroi thoraco-abdominale se replient de part et d'autre du tube digestif (*plicature transversale*) (Fig. 15.2 et 15.3). La spécification est initiée par un gradient de concentration en acide rétinoïque depuis le pharynx, qui est exposé à des concentrations faibles ou nulles en acide rétinoïque, jusqu'au côlon où les plus fortes concentrations sont présentes. Ce gradient provoque l'expression différentielle de plusieurs facteurs de transcription en fonction des futures régions *du tube digestif*. Ainsi, *SOX2* « spécifie » l'œsophage et l'estomac, *PDX1* le duodénum, *CDXC* l'intestin grêle et *CDXA* le gros intestin et le rectum (Fig. 15.2A). Cette systématisation initiale est stabilisée par des interactions réciproques entre l'entoblaste et la splanchnopleure adjacente à l'intestin primitif (Fig. 15.2B-D). Ces *interactions épithéliomésenchymateuses* (voir chapitre 1, p. 7) sont déclenchées par l'expression

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

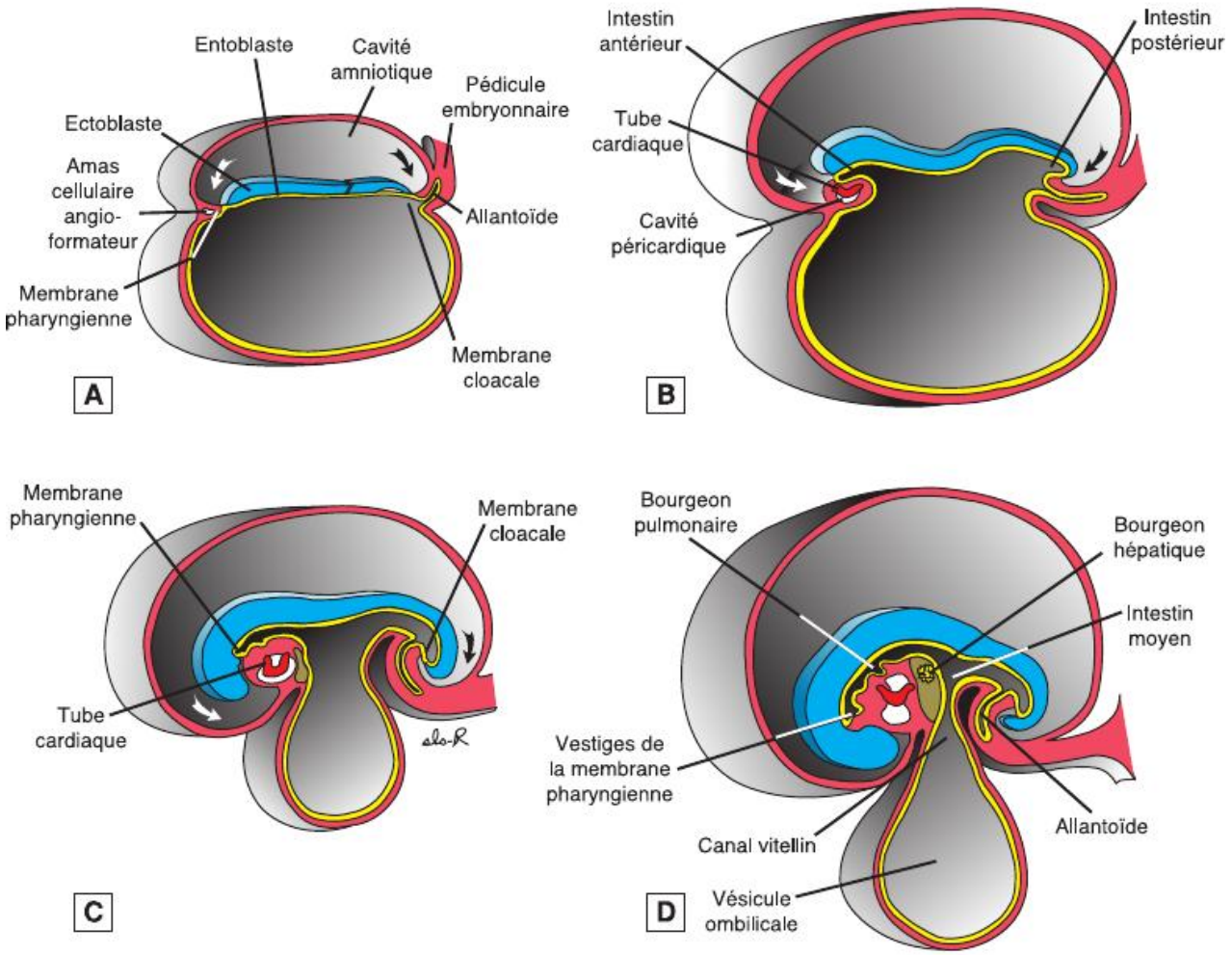


Figure 15.1 / Coupes sagittales d'embryons à différents stades du développement pour montrer les effets des plicatures céphalocaudale (flèches) et transversale de l'embryon sur la disposition des cavités dérivant de l'entoblaste. Remarquer la formation des intestins antérieur, moyen et postérieur. **A.** Stade présomitique. **B.** 7 somites. **C.** 14 somites. **D.** Fin du 1er mois.

de *Sonic hedgehog* (SHH) tout au long de l'intestin primitif. L'expression de SHH stimule dans le mésoblaste l'expression de facteurs qui déterminent secondairement un type de structure particulier comme l'estomac, le duodénum, l'intestin grêle, etc. Par exemple, à la limite postérieure de l'intestin moyen et sur la totalité de l'intestin postérieur, l'expression de SHH régule l'expression de différents homéogènes (*gènes HOX*) dans le mésoblaste (Fig. 15.2D). Une fois le mésoblaste spécifié par ce code, celui-ci donne alors l'ordre à l'entoblaste de former les différents composants des régions intestinales moyenne et postérieure dont une partie de l'intestin grêle, du cæcum, du côlon et du cloaque (Fig. 15.2).

MÉSENTÈRE ET MÉSOS

Les différents segments du tube digestif et les organes qui en dérivent sont appendus aux parois postérieure (dorsale) et antérieure (ventrale) du corps de l'embryon par des *mésos*. Un méso est constitué d'un double feuillet péritonéal entourant un organe et le reliant à la paroi. Les organes pourvus d'un méso sont dits *intrapéritonéaux*, les autres reposant contre la paroi postérieure et recouverts de péritoine sur leur face antérieure (tels les reins) sont dits *rétropéritonéaux*. On appelle *ligaments péritonéaux* les mésos reliant un organe à un autre ou un organe à la paroi antérieure. Ces mésos et ligaments péritonéaux livrent

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

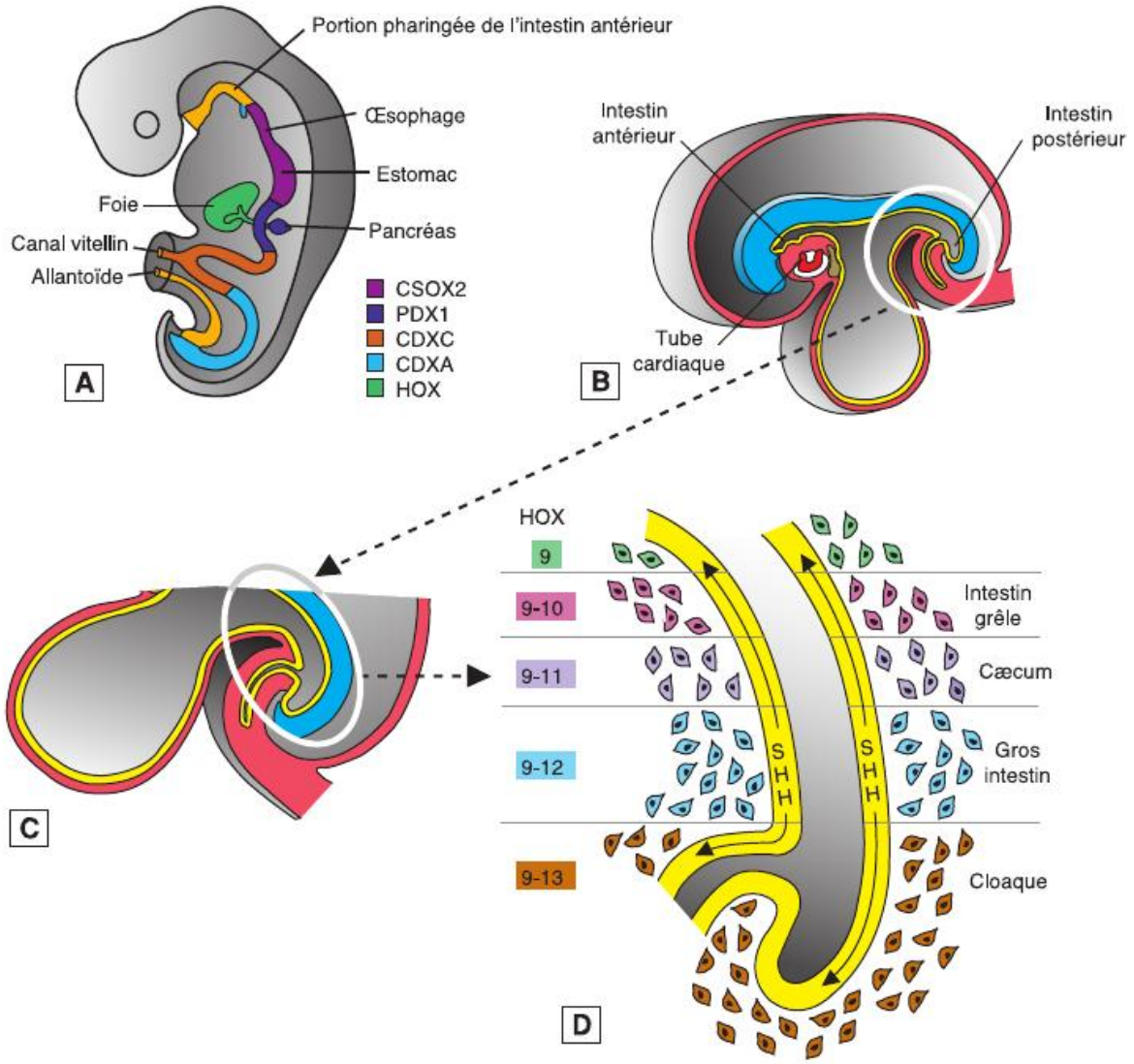


Figure 15.2 / Schémas montrant les mécanismes de régulation moléculaire du développement de l'intestin primitif. **A.** Schéma avec code couleur indiquant les zones d'expression des gènes spécifiant les différentes régions de l'intestin primitif pour donner l'œsophage, l'estomac, le duodénum, etc. **B-D.** Schémas montrant un exemple de l'intestin moyen et de l'intestin postérieur illustrant les étapes de spécification au cours du développement. La stabilisation de cette spécification se fait par des interactions épithéliomésenchymateuses entre l'entoblaste de l'intestin primitif et le mésoblaste environnant (splanchnopleure). Les cellules entoblastiques initient le processus de stabilisation par la production de *Sonic hedgehog* (SHH), qui provoque l'expression de gènes *HOX* ciblés dans le mésoblaste environnant. L'expression des gènes *HOX* initie alors une cascade génique qui régule la spécification de chaque territoire du tube digestif comme indiqué sur ce schéma (**D**) pour l'intestin grêle et le côlon.

passage aux vaisseaux sanguins, nerfs et vaisseaux lymphatiques afférents et efférents aux viscères abdominaux (Fig. 15.3 et 15.4).

Initialement, les intestins antérieur, moyen et postérieur sont largement au contact du mésenchyme de la paroi abdominale postérieure (Fig. 15.3). À partir de la 5e semaine, le pont de tissu conjonctif situé entre l'intestin et la paroi postérieure devient plus fin, et la partie postérieure de l'intestin antérieur, de l'intestin moyen et la plus grande partie de l'intestin postérieur sont appendues à la paroi abdominale postérieure par le *mésentère dorsal* (Fig. 15.3C et 15.4). Ce mésentère s'étend de la partie terminale de l'œsophage à la région cloacale. Au niveau de l'estomac, il prend le nom de *mésogastre dorsal* et forme le *grand épiploon* (grand omentum). Au niveau du duodénum, c'est le *mésoduodénum* dorsal, au niveau du côlon, c'est le *mésocôlon*. Le mésentère dorsal du jéjuno-iléon conserve le nom de *mésentère*.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

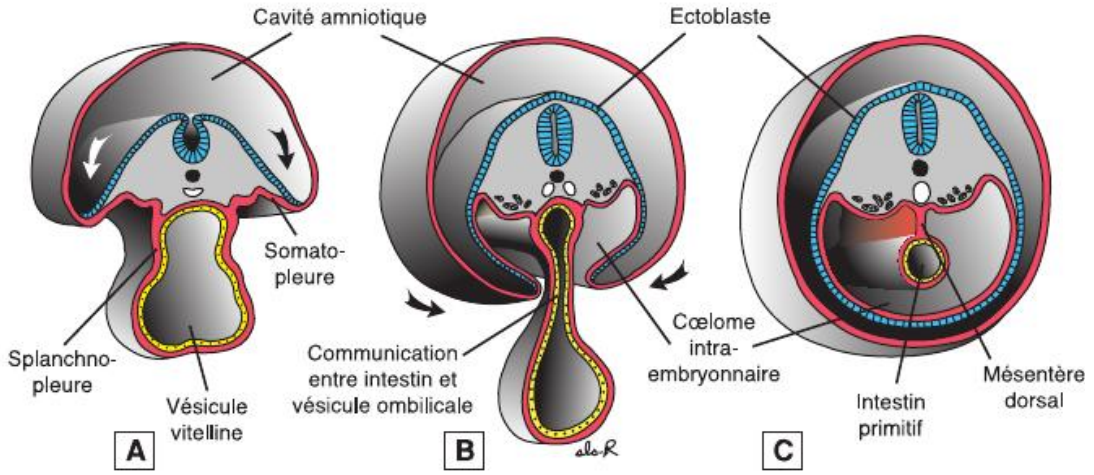


Figure 15.3 / Coupes transversales d'embryons à différents stades du développement. **A.** À 21 jours, le cœlome intra-embryonnaire (cœlome interne) tapissé de la splanchnopleure et de la somatopleure provenant du mésoblaste latéral s'ouvre largement à l'extérieur de l'embryon. **B.** À 24 jours, disparition de la communication large entre cœlome intra-embryonnaire et cavité extra-embryonnaire. **C.** À la fin de la 4e semaine, les splanchnopleures droite et gauche s'accolent sur la ligne médiane pour former le mésentère dorsal à deux feuillets. Le mésentère ventral ne se forme que dans la région du *septum transversum* (non visible sur la figure).

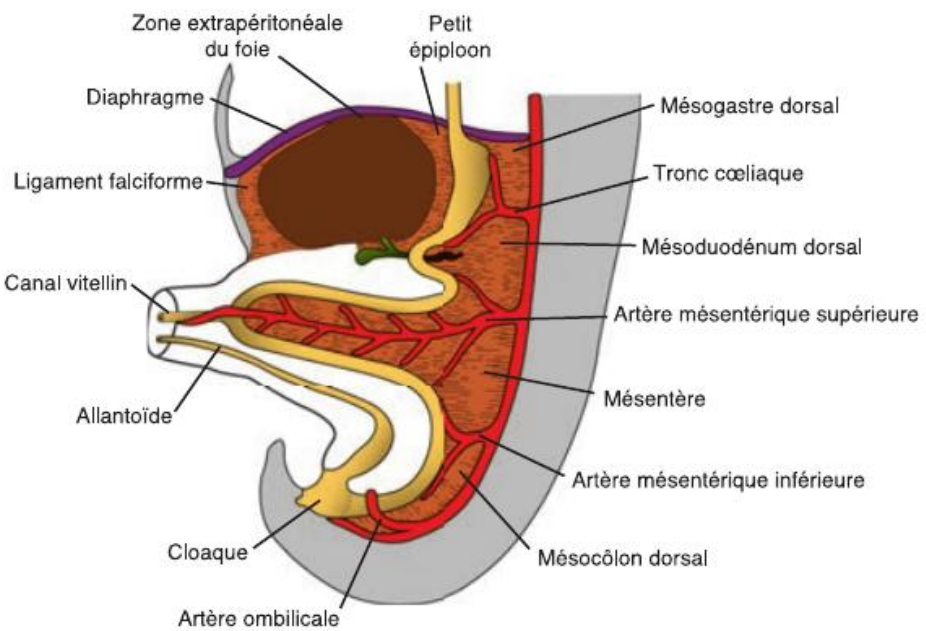


Figure 15.4 / Mésentère dorsal et mésentère ventral primitifs. Le foie est relié à la paroi antérieure de l'abdomen par le ligament falciforme, et à l'estomac par le petit épiploon. L'artère mésentérique supérieure chemine dans le mésentère commun et se prolonge dans le canal vitellin sous la forme de l'artère vitelline.

Le *mésentère ventral* n'existe qu'au niveau de l'œsophage terminal, de l'estomac et du premier duodénum (Fig. 15.4). Il dérive du *septum transversum*. La croissance du foie dans le mésenchyme du *septum transversum* divise le mésentère ventral en deux territoires : le *petit épiploon*, qui s'étend du foie à la partie basse de l'œsophage, à l'estomac et au premier duodénum, et le *ligament falciforme* situé entre le foie et la paroi antérieure de l'abdomen (Fig. 15.4).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

DÉRIVÉS DE L'INTESTIN ANTÉRIEUR

● Œsophage

Lorsque l'embryon atteint l'âge d'environ 4 semaines, le *diverticule respiratoire* apparaît sur la paroi ventrale de l'intestin antérieur, à l'union avec *l'intestin pharyngien* (Fig. 15.5). Le *diverticule* se sépare progressivement de la partie dorsale de l'intestin antérieur par une cloison, le *septum œsophagotrachéal* (Fig. 15.6). Ainsi, à ce niveau, l'intestin antérieur est divisé en une partie ventrale, l'*ébauche respiratoire*, et une partie dorsale, l'*œsophage* (voir chapitre 14).

Initialement, l'œsophage a un trajet très court (Fig. 15.5A) mais, en raison de la descente intrathoracique du cœur et des poumons, il s'allonge rapidement (Fig. 15.5B). La tunique musculaire, qui se forme à partir de la splanchnopleure, comprend des fibres striées dans ses deux tiers supérieurs, et est innervée par le vague ; dans son tiers inférieur, la paroi musculaire est lisse et innervée par le plexus splanchnique.

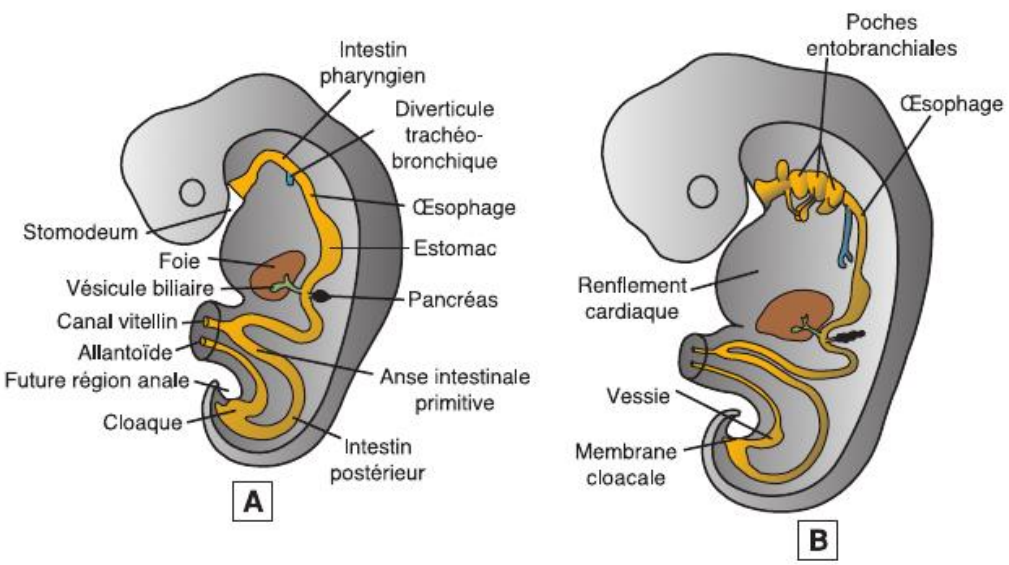


Figure 15.5 / Schémas montrant la formation du tube digestif et de ses annexes (entoblastiques), chez des embryons à la 4e **(A)** et à la 5e **(B)** semaine du développement.

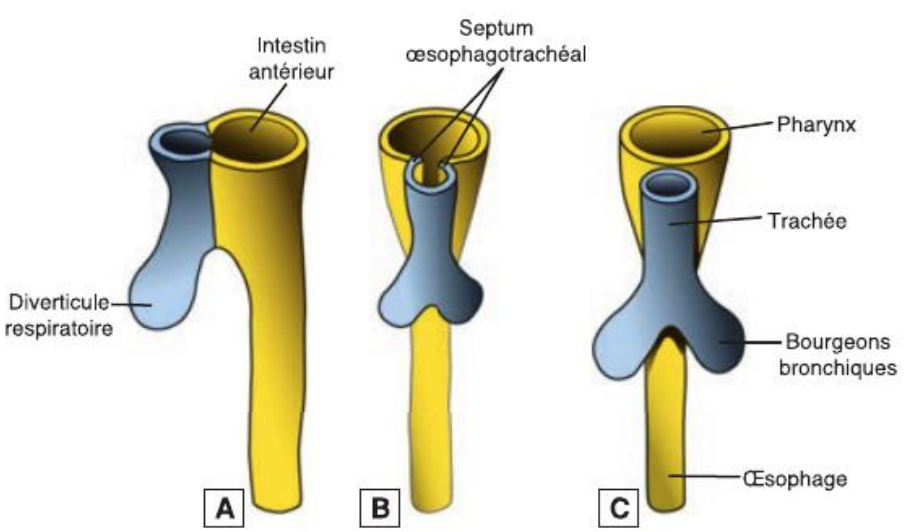


Figure 15.6 / Stades successifs du développement du diverticule respiratoire et de l'œsophage au cours du cloisonnement de l'intestin antérieur. **A.** À la fin de la 3e semaine (vue latérale). **B et C.** Au cours de la 4e semaine (vues de face).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Applications cliniques

Malformations de l'œsophage

L'*atrésie de l'œsophage* et les *fistules œsotrachéales* sont dues soit à un déplacement spontané du *septum œsophagotrachéal* vers l'arrière, soit à un facteur mécanique repoussant en avant la paroi dorsale de l'intestin antérieur. Dans la variété la plus fréquente, la partie supérieure de l'œsophage se termine en cul-de-sac borgne tandis que la partie distale communique avec la trachée, juste au-dessus de sa bifurcation, par un étroit canal fistuleux (Fig. 15.7A). Il existe d'autres variétés plus rares de cette malformation (Fig. 15.7B-E) (voir chapitre 14).

L'atrésie de l'œsophage empêche le passage normal du liquide amniotique vers le tractus intestinal ; il en résulte une accumulation de liquide en excès dans la cavité amniotique (*hydramnios*). Les *sténoses œsophagiennes* (simple rétrécissement de la lumière de l'œsophage) siègent habituellement au tiers inférieur. Elles peuvent être dues à une recanalisation incomplète de l'œsophage ou à un trouble de la vascularisation. Occasionnellement, l'œsophage ne s'allonge pas suffisamment et l'estomac est attiré à travers le diaphragme au niveau du hiatus œsophagien. Cette anomalie constitue une *hernie hiatale congénitale*.

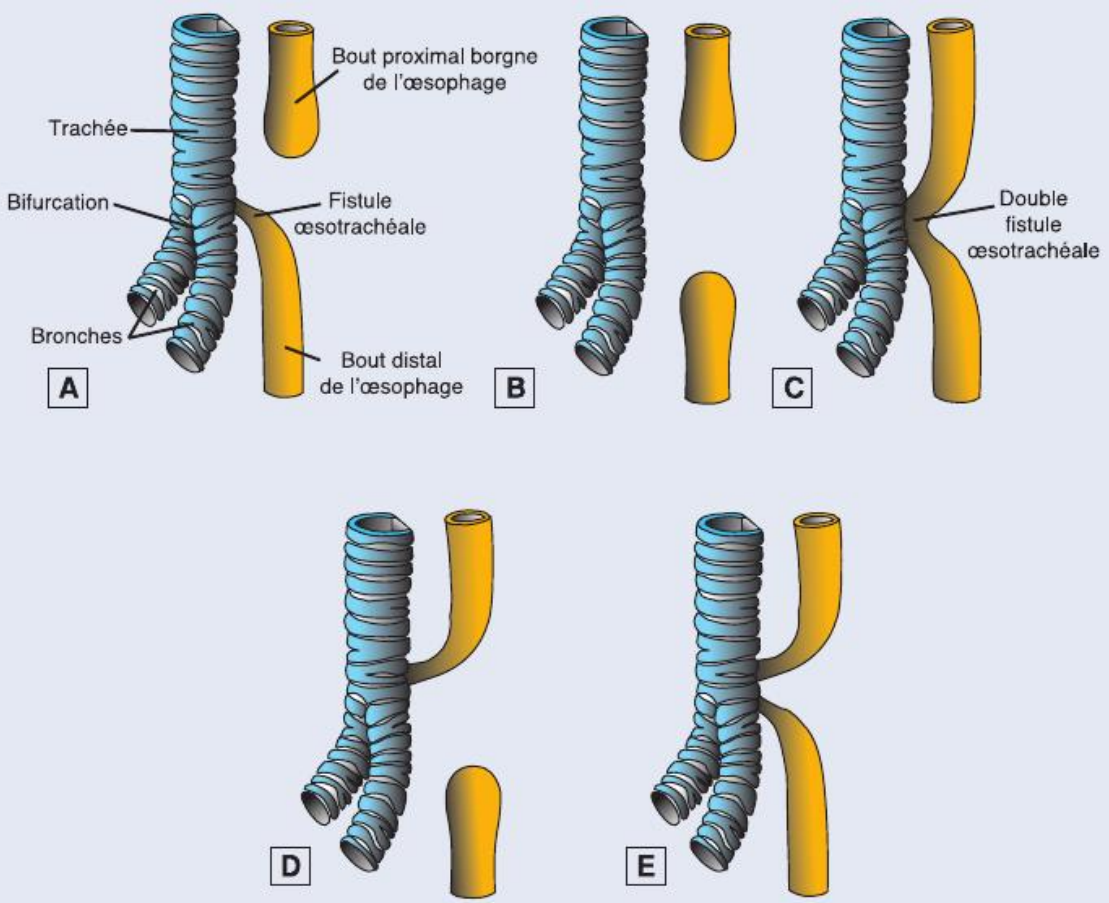


Figure 15.7 / Différentes formes d'atrésie de l'œsophage avec ou sans fistule œsophagotrachéale. **A.** 90 % des cas. **B.** 4 %. **C.** 4 %. **D.** 1 %. **E.** 1 %.

Estomac

L'estomac apparaît à la 4e semaine du développement, sous l'aspect d'une dilatation fusiforme de l'intestin antérieur (Fig. 15.5A). Au cours des semaines suivantes, il change sensiblement d'aspect et d'orientation. Ces modifications sont dues à un développement inégal des différentes

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

parties de la paroi gastrique, ainsi qu'à un changement de position des organes voisins. Pour bien comprendre le changement de position de l'estomac, il faut considérer qu'au cours de son développement, il subit une double rotation autour de ses deux axes : longitudinal et antéro-postérieur (Fig. 15.8).

Autour de l'axe longitudinal, l'estomac effectue une rotation de 90° dans le sens des aiguilles d'une montre ; sa face gauche devient antérieure et sa face droite postérieure (Fig. 15.8A-C). De cette façon, le nerf pneumogastrique gauche qui innerve initialement la paroi gauche va innerver la paroi antérieure de l'estomac ; de même, le nerf pneumogastrique droit innervera la paroi postérieure. Pendant cette rotation, le bord primitivement postérieur de l'estomac s'accroît plus vite que son bord primitivement antérieur, formant la *grande et la petite courbure gastrique* (Fig. 15.8C).

Initialement, les extrémités crâniale et caudale de l'estomac sont situées sur la ligne médiane mais ensuite l'estomac tourne selon un axe antéro-postérieur. En conséquence, la région caudale, ou *pylorique*, se déplace en haut et à droite, tandis que la région crâniale, ou *cardiale*, se déplace vers la gauche et un peu vers le bas (Fig. 15.8D, E). L'estomac acquiert ainsi sa position définitive et son grand axe longitudinal est oblique de la partie supérieure à gauche à la partie inférieure à droite.

Comme l'estomac est relié à la paroi postérieure par le *mésogastre dorsal* et à la paroi antérieure par le *mésogastre ventral* (Fig. 15.4 et 15.9A), sa rotation et sa croissance asymétrique modifient la position de ces mésos. La rotation autour de l'axe longitudinal attire le mésogastre dorsal vers la gauche, ce qui provoque l'apparition de la *bourse omentale* (arrière-cavité des épiploons), prolongement de la cavité péritonéale derrière l'estomac (Fig. 15.9 et 15.10). Cette rotation attire également le mésogastre ventral vers la droite. À la 5e semaine, l'ébauche de la rate apparaît sous forme d'une prolifération mésoblastique entre les

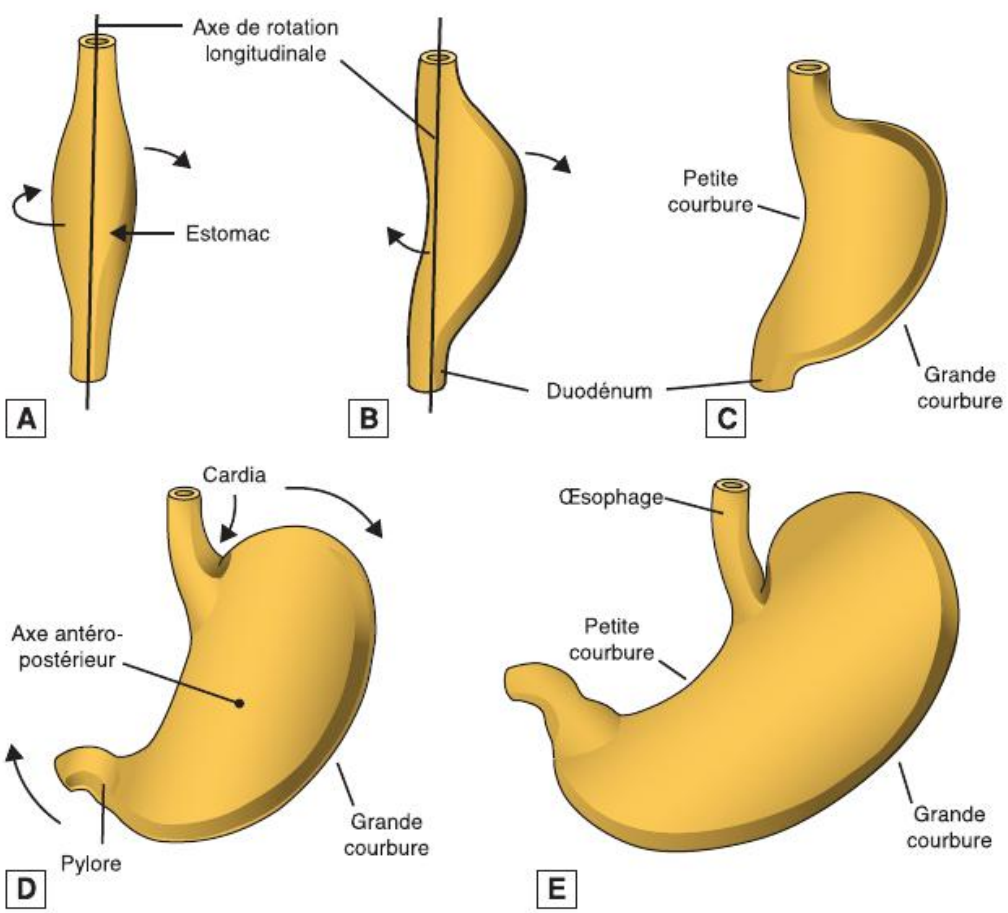


Figure 15.8 / **A-C.** Rotation de l'estomac autour de son axe longitudinal (vue par l'avant). **D et E.** Rotation de l'estomac autour de son axe antéropostérieur. Remarquer le changement de position du pylore et du cardia.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

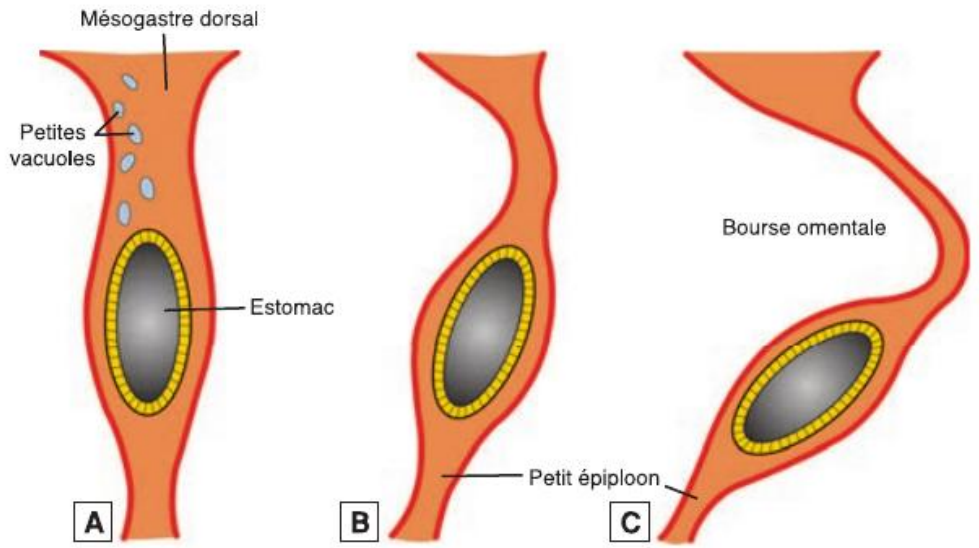


Figure 15.9 / A. Coupe transversale d'un embryon de 4 semaines montrant la vacuolisation du mésogastre dorsal. **B et C.** Par confluence des vacuoles, se forme la bourse omentale, expansion de la partie droite de la cavité cœlomique derrière l'estomac.

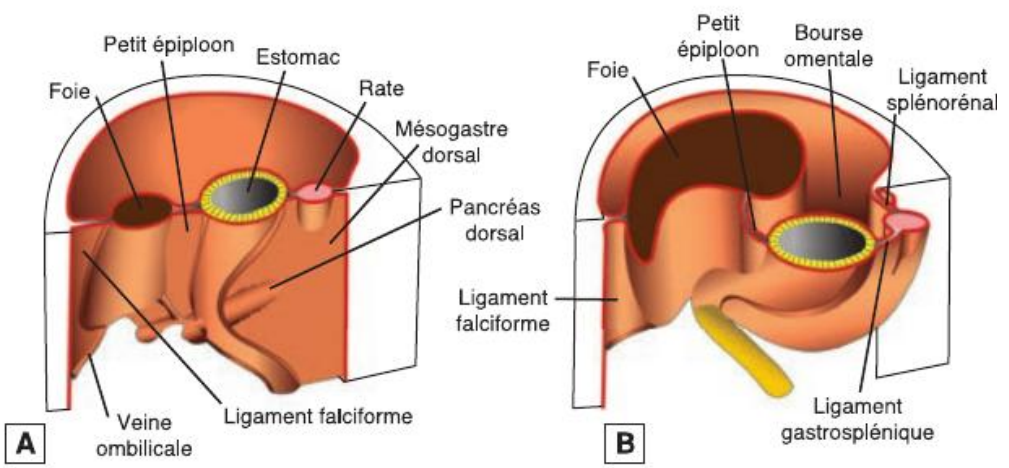


Figure 15.10 / A. Dessin montrant la situation de la rate, de l'estomac et du pancréas à la fin de la 5e semaine. Remarquer la situation de la rate et du pancréas dans le mésogastre dorsal. **B.** Situation de la rate et de l'estomac à la 11e semaine. Remarquer la formation de la bourse omentale.

deux feuillets du mésogastre dorsal (Fig. 15.10 et 15.11). Tandis que la rotation de l'estomac se poursuit, le mésogastre dorsal s'allonge, et le segment situé entre la ligne médiane et la rate est repoussé vers la gauche et fusionne avec le péritoine de la paroi postérieure (Fig. 15.10 et 15.11). Les feuillets péritonéaux accolés dégénèrent. La rate, qui demeure intrapéritonéale, est alors reliée à la paroi postérieure, en avant du rein gauche, par le *ligament splénorénal*, et à l'estomac par le *ligament gastrosplénique* (Fig. 15.10 et 15.11). L'allongement et l'accolement du mésogastre dorsal à la paroi abdominale déterminent aussi la situation définitive du pancréas. Initialement, le pancréas se développe dans le mésoduodénum dorsal et sa queue dépasse dans le mésogastre dorsal (Fig. 15.10A). L'accolement à la paroi postérieure du feuillet gauche de ce mésogastre dorsal entraîne celui de la queue du pancréas (Fig. 15.11). Avec la dégénérescence des feuillets accolés, le pancréas n'est couvert de péritoine que sur sa face antérieure et devient donc *rétropéritonéal*. Les organes, tel le pancréas, primitivement intrapéritonéaux, mais dont le péritoine fusionne avec la paroi postérieure, sont dits ainsi *secondairement rétropéritonéaux*.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

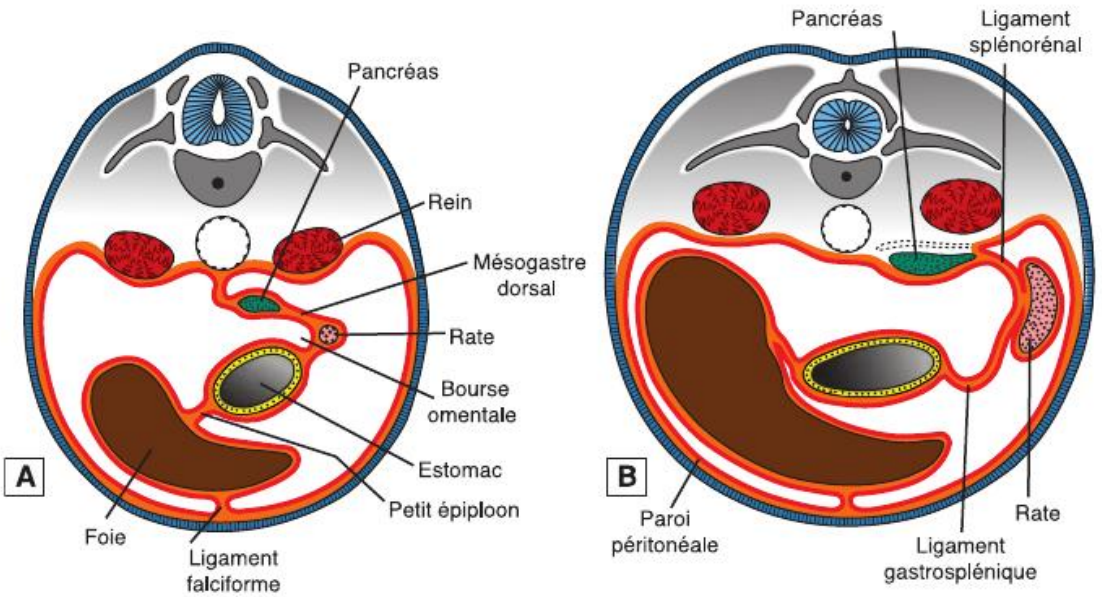


Figure 15.11 / Coupes transversales passant par l'estomac, le foie, la rate et montrant la formation de l'arrière-cavité des épiploons, la rotation de l'estomac, la situation de la rate et de la queue du pancréas entre les deux feuillets du mésogastre dorsal. Ultérieurement, le pancréas se fixera en situation rétropéritonéale.

Par suite de la rotation de l'estomac autour de son axe antéropostérieur, le mésogastre dorsal se développe en s'évaginant en bas et en avant (Fig. 15.12). Il continue à se développer vers le bas, formant une poche à deux feuillets croisant en avant le côlon transverse et recouvrant en tablier les anses de l'intestin grêle (Fig. 15.13A). Ainsi est constitué le *grand omentum* (*grand épiploon*), dont les feuillets s'accolent ensuite pour former le tablier épiploïque, appendu à la grande courbure de l'estomac (Fig. 15.13B). Sa face postérieure s'accole au mésocôlon transverse (Fig. 15.13B).

Le *petit épiploon* et le *ligament falciforme* proviennent du mésogastre ventral, lequel dérive du mésoblaste du *septum transversum*. Lors du développement des cordons hépatiques dans le *septum transversum*, le mésogastre s'amincit pour former le revêtement péritonéal du foie, le *ligament*

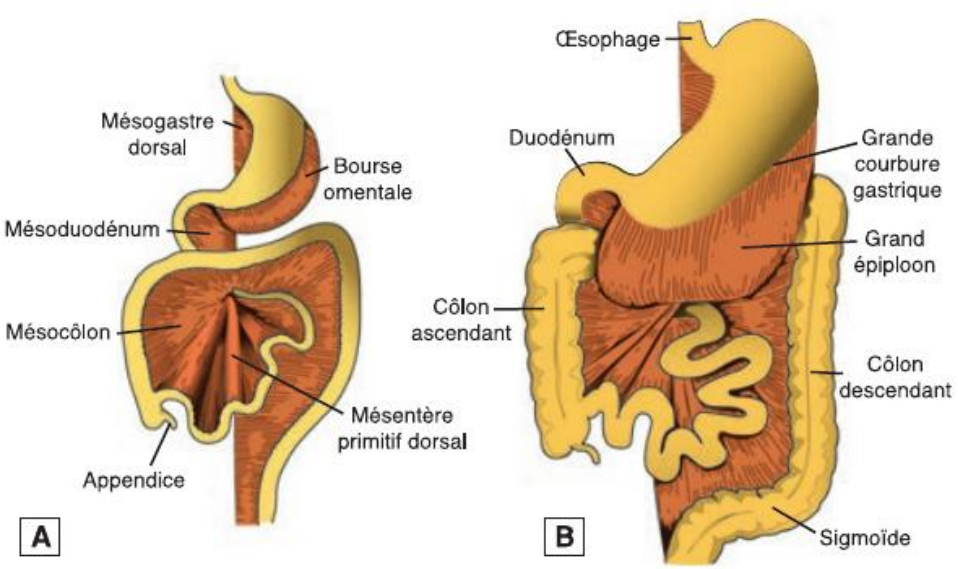


Figure 15.12 / **A.** Les dérivés du mésentère dorsal à la fin du 3e mois. Le mésogastre dorsal fait saillie à gauche de l'estomac et retombe en tablier devant le côlon transverse, où il constitue une partie de la limite de la bourse omentale. **B.** Le grand épiploon est appendu à la grande courbure en avant du côlon transverse.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

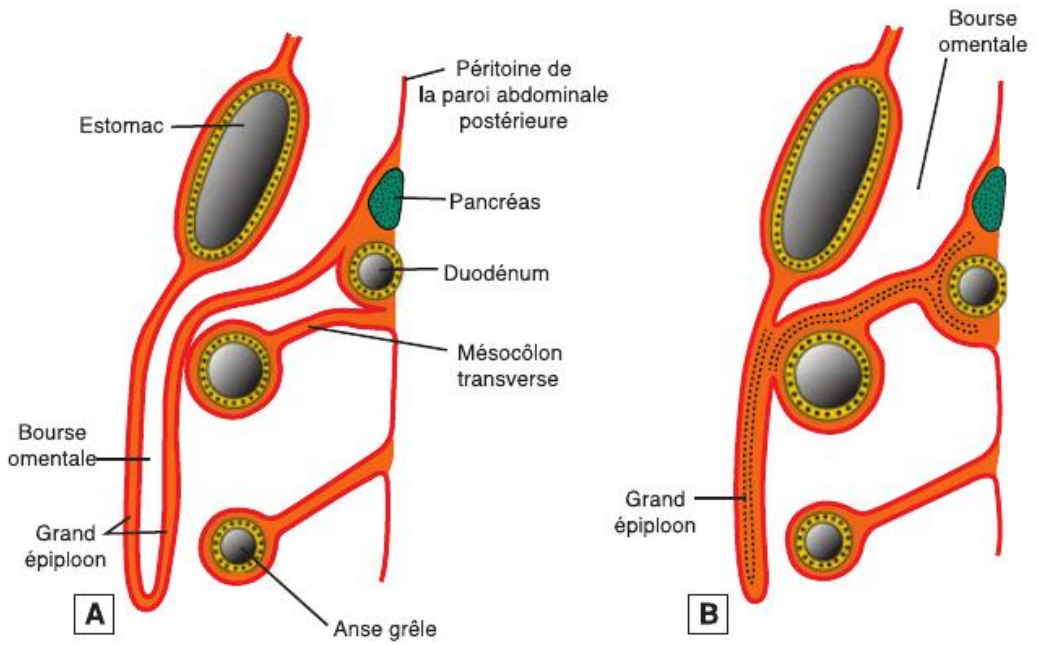


Figure 15.13 / A. Coupe sagittale montrant les rapports entre grand épiploon, estomac, côlon transverse et anses grêles, au 4e mois. Pancréas et duodénum sont déjà en situation rétropéritonéale. **B.** Coupe semblable chez le nouveau-né. Les feuillets du grand épiploon se sont accolés entre eux et avec le mésocôlon transverse. Le mésocôlon recouvre le duodénum déjà en position rétropéritonéale.

falciforme entre foie et paroi antérieure, et le *petit épiploon* entre foie et estomac-premier duodénum (Fig. 15.14 et 15.15). Le bord libre du ligament falciforme contient la veine ombilicale (Fig. 15.10A) qui, après la naissance, s'oblitère pour former le *ligament rond du foie*. Le bord libre du petit épiploon, reliant le foie au duodénum (*ligament hépatoduodénal*), contient le *pédicule hépatique* (voie biliaire, veine porte, artère hépatique). Il constitue aussi le couvercle du *hiatus de Winslow*, par lequel la bourse omentale s'ouvre dans la grande cavité péritonéale (Fig. 15.16).

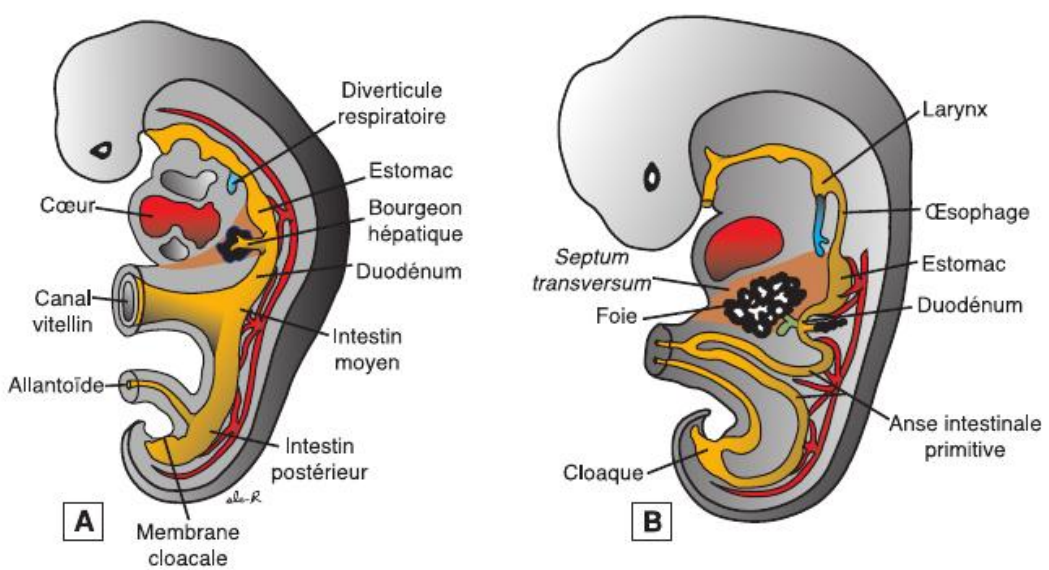


Figure 15.14 / A. Coupe sagittale d'un embryon de 3 mm (environ 25 jours). On reconnaît l'estomac sous forme d'une légère dilatation de l'intestin antérieur ; le diverticule hépatique apparaît comme une prolifération du revêtement entoblastique de la partie terminale de l'intestin antérieur. **B.** Coupe semblable d'un embryon de 5 mm (environ 32 jours). À ce stade, les cordons hépatiques pénètrent dans le mésenchyme du *septum transversum*.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

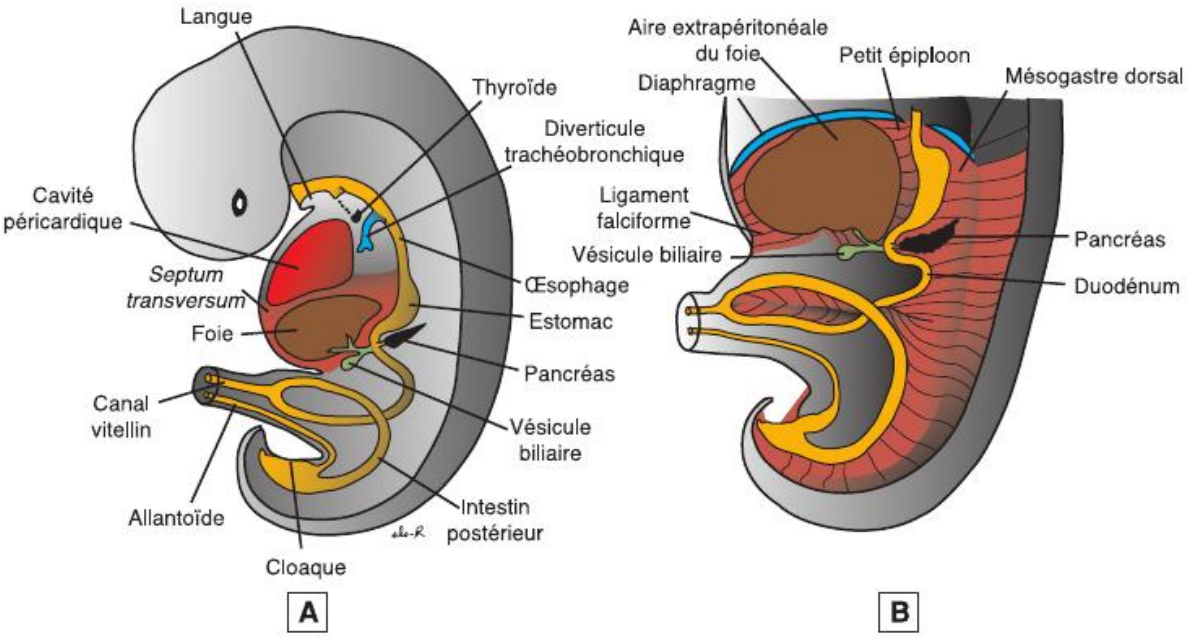


Figure 15.15 / A. Embryon de 9 mm (environ 36 jours). Le foie se développe en direction caudale dans la cavité abdominale. Remarquer la condensation du mésenchyme dans la région située entre foie et cavité péricardique, préfigurant la formation du diaphragme à partir du *septum transversum*. **B.** Dessin d'un embryon un peu plus âgé. Remarquer le ligament falciforme, qui va du foie à la paroi abdominale antérieure, et le petit épiploon, qui va du foie à l'intestin antérieur (estomac, duodénum). Le foie est entièrement tapissé de péritoine sauf dans la région qui est en contact avec le diaphragme (aire extrapéritonéale du foie).

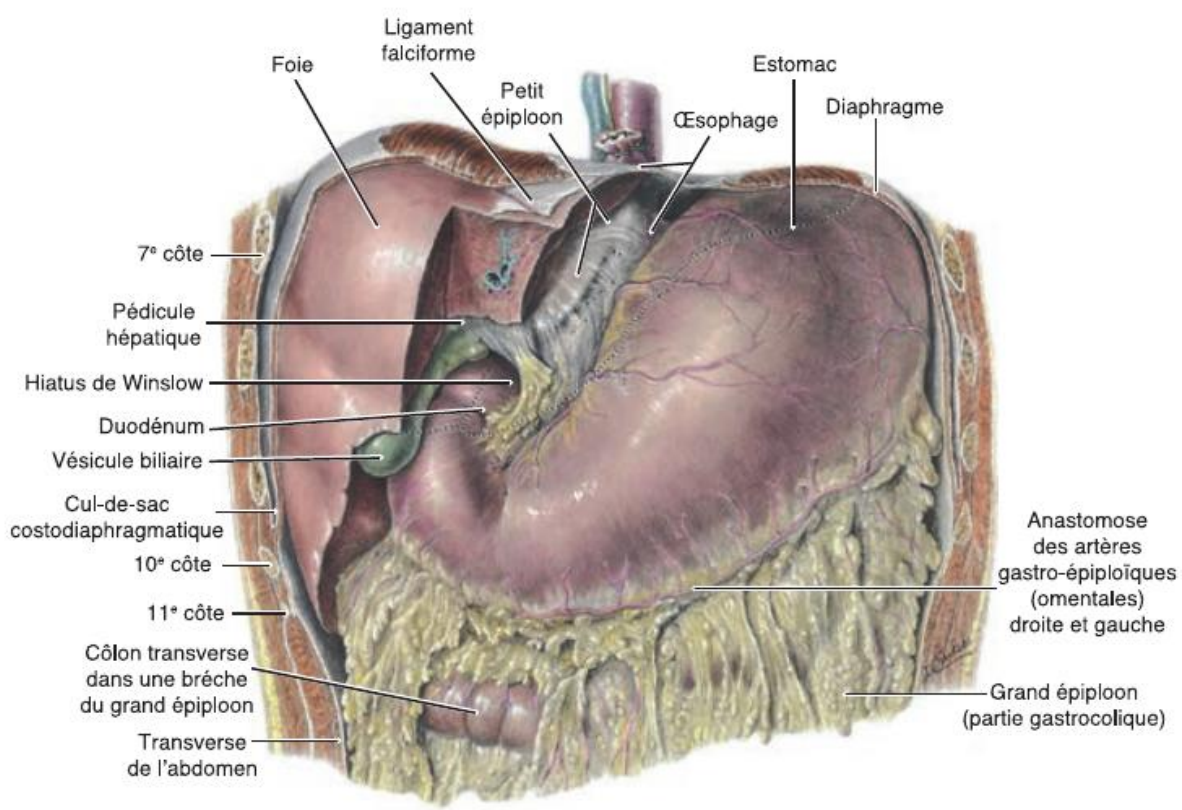


Figure 15.16 / Le petit épiploon s'étend entre foie et petite courbure gastrique (ligament hépatogastrique) et duodénum (ligament hépatoduodénal). Dans son bord libre se trouve le pédicule hépatique (artère hépatique, veine porte et voies biliaires). Il limite le hiatus de Winslow, qui relie l'arrière-cavité au reste de la cavité péritonéale.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Applications cliniques

Malformations de l'estomac

La *sténose du pylore* est due à une hypertrophie de la couche circulaire et, à un moindre degré, de la couche longitudinale de la musculeuse gastrique dans la région pylorique. C'est l'une des affections gastriques les plus fréquentes chez l'enfant et l'on pensait qu'elle se constituait au cours de la vie fœtale (bien qu'elle ne se manifeste cliniquement, sans que l'on sache très bien pourquoi, que 3 à 5 jours après la naissance). En fait, des résultats récents suggèrent qu'une exposition périnatale (traitement par érythromycine chez le nouveau-né), augmente de façon importante le risque de sténose du pylore, entraînant, dans certains cas, le développement de l'anomalie après la naissance. Il existe un rétrécissement considérable de la lumière du canal pylorique, s'opposant au passage du bol alimentaire et entraînant des vomissements pouvant être particulièrement intenses. Quelques observations d'atrésie du pylore ont été rapportées. Les autres malformations de l'estomac, duplications, diaphragme prépylorique sont très rares.

Duodénum

Ce segment du tube digestif se forme à partir de la région terminale de l'intestin antérieur et de la région crâniale de l'intestin moyen. L'union de ces deux segments se trouve immédiatement en aval de l'origine du bourgeon hépatique (Fig. 15.14 et 15.15). Par suite de la rotation de l'estomac et de la croissance rapide de la tête du pancréas, le duodénum prend une forme de C et bascule d'une position médiane vers la droite de la cavité abdominale (Fig. 15.10A et 15.17). Le duodénum et la tête du pancréas sont au contact de la paroi postérieure de l'abdomen et le feuillet droit du méso s'accole au péritoine. Ces deux feuillets disparaissent et le duodénum et la tête du pancréas se retrouvent en définitive en *situation rétropéritonéale*. Le pancréas dans son ensemble se retrouve ainsi en position rétropéritonéale. Le mésoduodénum dorsal disparaît entièrement sauf au niveau du pylore où une courte portion de duodénum (le *bulbe duodénal*) conserve son méso et demeure intrapéritonéale.

Au cours du 2e mois, la lumière du duodénum est oblitérée de façon transitoire par prolifération des cellules de sa paroi, mais normalement elle se reperméabilise peu après (Fig. 15.18A et B). La vascularisation de l'*intestin antérieur* est assurée par le *tronc cœliaque*, celle de l'*intestin moyen* par l'*artère mésentérique supérieure* ; le duodénum reçoit donc des vaisseaux de ces deux artères (Fig. 15.14).

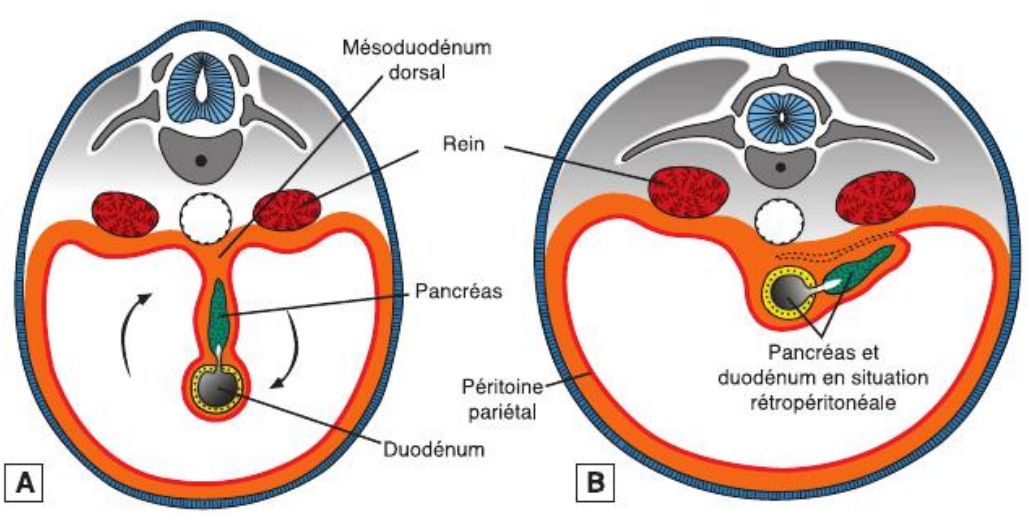


Figure 15.17 / Coupes transversales passant par le duodénum, à différents stades du développement. Au début, duodénum et tête du pancréas sont situés dans le plan médian (**A**). Ultérieurement, ils basculent vers la droite et deviennent rétropéritonéaux (**B**).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

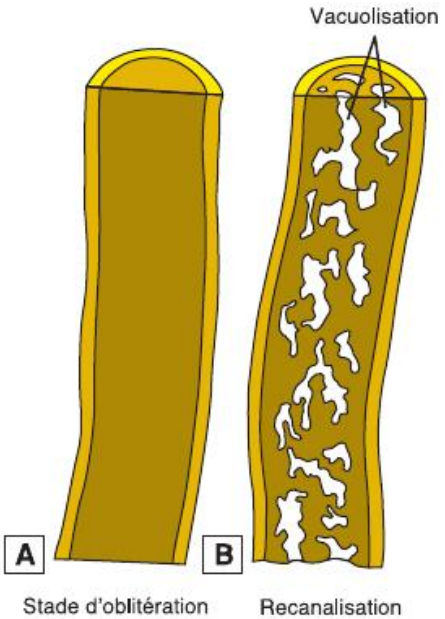


Figure 15.18 / Première portion du duodénum montrant les stades d'oblitération (**A**) et de recanalisation (**B**).

● Foie et vésicule biliaire

L'ébauche hépatique apparaît vers le milieu de la 3e semaine sous forme d'un bourgeonnement de l'entoblaste, à l'extrémité distale de l'intestin antérieur (Fig. 15.14 et 15.15). Ce bourgeon, que l'on appelle *diverticule hépatique*, est le siège d'une prolifération cellulaire intense, qui va pénétrer dans le *septum transversum*, lame de mésoblaste située entre la cavité péricardique et le pédicule de la vésicule ombilicale (Fig. 15.14 et 15.15). Tandis que cette prolifération cellulaire envahit le *septum transversum*, le canal qui unit le diverticule hépatique et la portion du duodénum issue de l'intestin antérieur se rétrécit, formant le *canal hépatique*. Il émet ensuite un petit bourgeon ventral qui donnera naissance à la *vésicule biliaire* et au *canal cystique* (Fig. 15.15). Les cordons hépatiques, d'origine entoblastique, continuent à se développer dans le *septum transversum*, où ils s'associent avec les capillaires sinusoïdes issus des veines vitellines et ombilicales. Les cordons hépatiques se différencient en *parenchyme hépatique* (*hépatocytes*) et leurs cellules forment aussi les parois des voies biliaires. Les *cellules hématopoïétiques*, les *cellules de Kupffer* et le *tissu conjonctif* du foie sont issus du mésoblaste du *septum transversum*.

Quand les cellules hépatiques ont envahi l'ensemble du septum, le foie augmente rapidement de volume et occupe une grande partie de la cavité abdominale. Le reste du *septum transversum* (situé entre le foie et l'intestin antérieur et entre le foie et la paroi abdominale antérieure), s'amincit, devient membraneux, formant le *petit épiploon* et le *ligament falciforme*, dont l'ensemble, reliant l'intestin antérieur à la paroi, représente le *mésentère ventral* (Fig. 15.15).

À la surface du foie, le mésoblaste se différencie en péritoine viscéral sauf dans une aire située à son pôle crânial (Fig. 15.15B), où le parenchyme hépatique demeure en contact direct avec le *septum transversum*. Cette partie du septum se densifie et se différencie en éléments tendineux qui constitueront la portion tendineuse du *diaphragme* (centre phrénique). La surface du foie qui est en contact avec le futur diaphragme n'est pas recouverte de péritoine et constitue l'*aire extrapéritonéale du foie* (Fig. 15.15).

À la 10e semaine, le poids du foie représente approximativement 10 % du poids total du corps. Ce poids élevé est dû pour une part à la présence d'un grand nombre de sinusoïdes provenant des veines vitellines et hépatiques et aussi à la *fonction hématopoïétique* très importante à ce stade du développement : on trouve, entre les cellules hépatiques et les parois vasculaires, de grands îlots de prolifération cellulaire qui produisent les cellules sanguines de la lignée rouge et de certaines lignées blanches. Cette activité diminue progressivement au cours des 2 derniers mois de la vie intra-utérine et il ne persiste à la naissance que quelques petits îlots de cellules hématopoïétiques. Le poids du foie ne représente plus alors que 5 % du poids total du corps.

La fonction biliaire, autre fonction importante du foie, débute vers la 12e semaine. À cette date, les cellules hépatiques commencent à sécréter de la bile. En même temps, la *vésicule biliaire* et le *canal cystique* se sont développés et le canal cystique se réunit au canal hépatique pour former le *canal cholédoque* (Fig. 15.15). La voie biliaire est perméable et permet l'écoulement de la bile dans le tube digestif, dont le contenu prend une coloration vert sombre. Par suite de la rotation du duodénum, l'abouchement du canal cholédoque passe progressivement de sa position antérieure initiale en position postérieure et son trajet croise ainsi le duodénum par l'arrière (Fig. 15.19 et 15.20).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |
| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

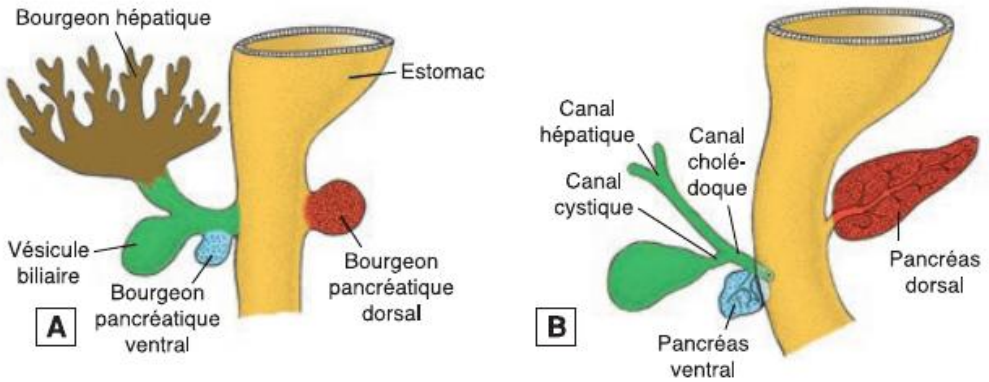


Figure 15.19 / Stades de développement du pancréas. **A.** 30 jours (environ 5 mm). **B.** 35 jours (environ 7 mm). Au départ, le bourgeon pancréatique ventral est au voisinage du bourgeon hépatique, mais plus tard il se déplace en position postérieure autour du duodénum en direction du bourgeon pancréatique dorsal.

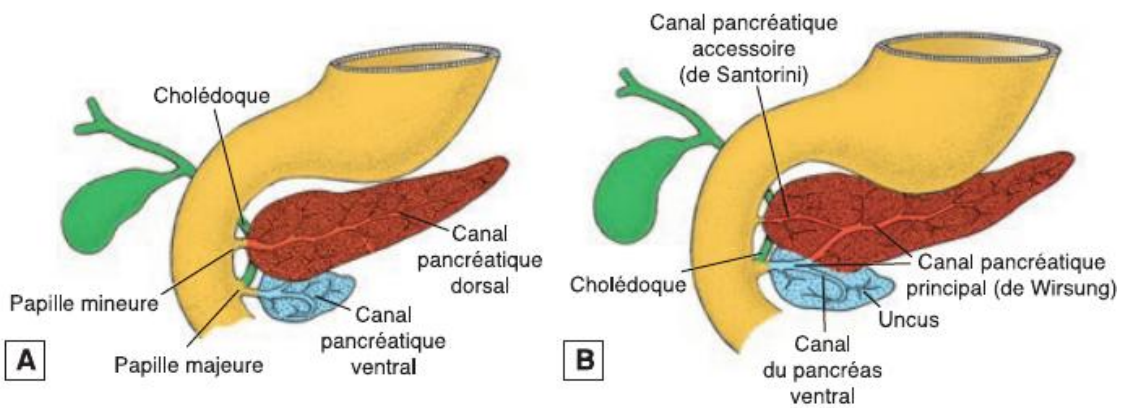


Figure 15.20 / **A.** Pancréas à la 6e semaine du développement. L'ébauche ventrale est en contact étroit avec l'ébauche dorsale. **B.** Fusion des canaux pancréatiques : le canal pancréatique principal (canal de Wirsung) se jette dans le duodénum avec le cholédoque au niveau de l'ampoule de Water (papille majeure). Le canal pancréatique accessoire (de Santorini ; quand il est présent) se jette au niveau de la papille mineure.

RÉGULATION MOLÉCULAIRE DE L'INDUCTION DU FOIE

Tout l'entoblaste de l'intestin antérieur a la potentialité d'exprimer les gènes spécifiques du foie et de se différencier en tissu hépatique. Cependant, cette expression est inhibée par des facteurs produits par les tissus environnants, dont l'ectoblaste, le mésoblaste non cardiaque et particulièrement la notochorde (Fig. 15.21). L'action de ces inhibiteurs est elle-même bloquée dans la future région hépatique par les *facteurs de croissance fibroblastiques* (FGF2), sécrétés par le mésoblaste cardiaque, et les cellules endothéliales, qui sont voisines de l'intestin primitif au niveau des bourgeons hépatiques. Ainsi, le mésoblaste cardiaque avec les cellules endothéliales voisines « donne l'ordre » à l'entoblaste intestinal d'exprimer les gènes spécifiques du foie en inhibant un facteur inhibiteur de ces mêmes gènes. D'autres facteurs participant à cette signalisation sont les *protéines morphogénétiques de l'os* (BMP) sécrétées par le *septum transversum*. Ces BMP semblent faciliter la faculté du futur entoblaste hépatique à répondre à FGF2. Une fois que « l'ordre » est reçu, les cellules de la région hépatique se différencient en lignées de cellules hépatiques (hépatocytes) et en lignées de cellules des canaux biliaires. Ce processus est régulé au moins partiellement, par les *facteurs nucléaires des hépatocytes* (*facteurs de transcription, HNF3 et 4*).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

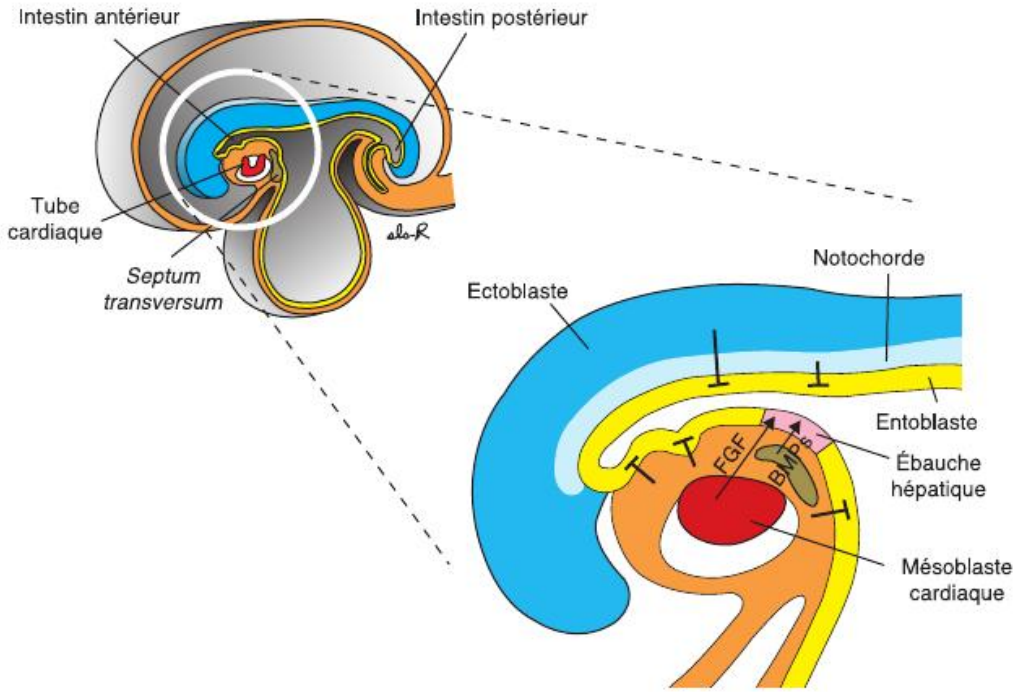


Figure 15.21 / Schéma des régions où se forment le cœur et le foie, illustrant l'induction du foie. Tout l'entoblaste intestinal a la potentialité de se transformer en tissu hépatique, mais cette faculté est réprimée par des inhibiteurs sécrétés par le mésoblaste environnant, l'ectoblaste et la notochorde. La stimulation du développement hépatique se fait par la sécrétion des BMP (protéines morphogénétiques de l'os) par le *septum transversum*, et du FGF2 (facteur 2 de croissance fibroblastique) par le mésoblaste cardiaque. Les BMP facilitent l'aptitude de l'entoblaste du futur foie à répondre à FGF2. FGF2 inhibe alors l'activité des inhibiteurs eux-mêmes et, de ce fait, spécifie la région hépatique et initie le développement du foie. Ces interactions démontrent que les processus inductifs sont non seulement le résultat de signaux directement émis par une molécule inductrice mais qu'ils peuvent également survenir à travers l'inhibition d'un signal répresseur.

Applications cliniques

Malformations du foie et de la vésicule biliaire

Les fréquentes variations de la lobulation hépatique n'ont pas de signification pathologique. Les *canaux hépatiques accessoires* et les *duplications de la vésicule biliaire* (Fig. 15.22) sont fréquents et habituellement asymptomatiques. Ces anomalies peuvent prendre de l'importance dans certaines conditions pathologiques (chirurgie). Parfois, les canaux biliaires, qui passent par une phase d'oblitération normale au cours de leur développement, ne se reperméabilisent pas correctement (Fig. 15.22). C'est l'*atrésie des voies biliaires extra-hépatiques* qui survient avec une fréquence de 1 cas pour 15 000 naissances ; 15 à 20 % de ces malades ont des canaux intra-hépatiques perméables et peuvent être dérivés chirurgicalement. Pour les 80 à 85 % restants l'anomalie est mortelle, sauf transplantation hépatique. Les *atrésies* et les *hypoplasies des voies biliaires intra-hépatiques* sont très rares (1 cas sur 100 000 naissances). Elles semblent dues à des infections fœtales. Elles peuvent être létales mais les cas sont le plus souvent bénins.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

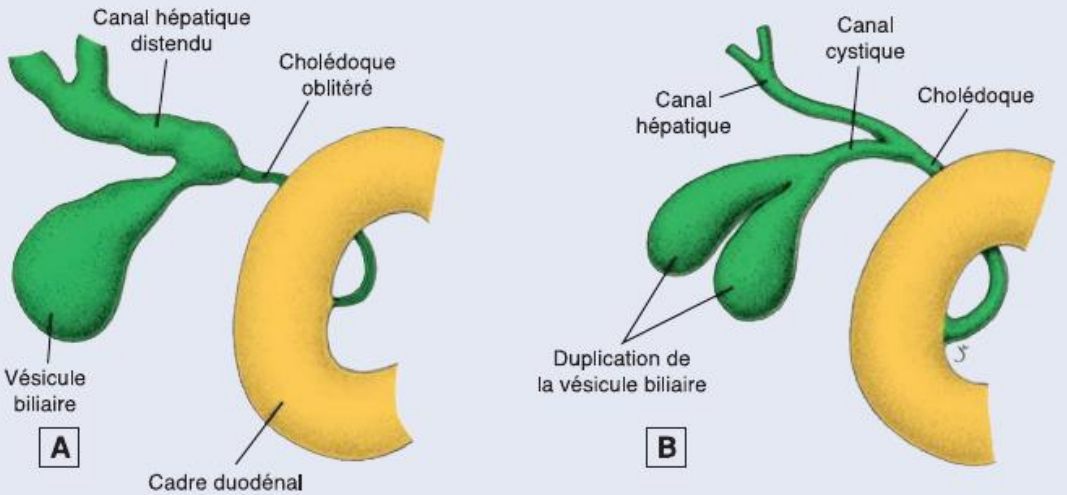


Figure 15.22 / A. Atrésie du canal cholédoque avec distension de la vésicule biliaire et des canaux hépatiques en amont du segment oblitéré. **B.** Vésicule bifide.

PANCRÉAS

Le pancréas se forme à partir de deux bourgeons provenant de l'entoblaste du duodénum (Fig. 15.19). Le *bourgeon pancréatique dorsal* se trouve dans le mésentère dorsal. Le *bourgeon pancréatique ventral* est situé près du cholédoque (Fig. 15.19). Par la suite, lorsque le duodénum tourne sur la droite et prend une forme de C, le bourgeon pancréatique ventral migre en position dorsale avec l'abouchement du cholédoque (Fig. 15.19). Il se trouve alors immédiatement au-dessous et en arrière du bourgeon dorsal (Fig. 15.20). Ultérieurement, les parenchymes, ainsi que les canaux excréteurs des bourgeons pancréatiques dorsal et ventral fusionnent (Fig. 15.20B). Le bourgeon ventral forme l'*uncus* et la partie inférieure de la tête du pancréas. Le reste du pancréas dérive du bourgeon dorsal. Le *canal pancréatique principal*, ou *canal de Wirsung*, est constitué par la partie distale du canal pancréatique dorsal et par l'ensemble du canal pancréatique ventral (Fig. 15.20B). La partie proximale du canal pancréatique dorsal s'oblitère ou persiste sous forme d'un petit canal, le *canal pancréatique accessoire*, ou *canal de Santorini*. Le canal pancréatique principal s'abouche avec le cholédoque dans le duodénum au niveau de la *grande caroncule*, le canal de Santorini au niveau de la *petite caroncule*. L'absence de fusion des deux canaux s'observe dans environ 10 % des cas et il subsiste alors deux voies d'excrétion indépendantes.

Les *îlots de Langerhans* se développent au sein du parenchyme pancréatique pendant le 3e mois de la vie fœtale. Ils sont disséminés dans toute l'étendue de la glande. La *sécrétion de l'insuline* commence vers le 5e mois. Il se développe également dans le parenchyme pancréatique des cellules sécrétrices de glucagon et de somatostatine. Le tissu conjonctif de la glande provient de la splanchnopleure.

● Régulation moléculaire du développement du pancréas

FGF2 (le facteur 2 de croissance fibroblastique) et l'*activine* (un membre de la famille des TGF-β), produits par la notochorde et l'endothélium de l'aorte dorsale, répriment l'expression de *SHH* par la région de l'entoblaste intestinal destiné à donner le bourgeon pancréatique dorsal. Le bourgeon ventral est induit par la splanchnopleure. Il en résulte une stimulation de l'expression du facteur de transcription *PDX1* (*pancréatique et duodénal 1*). Bien que tous les effecteurs du développement pancréatique n'aient pas encore été déterminés, il semble que l'expression des gènes *PAX4 et 6* spécifie la lignée des cellules endocrines,

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

de sorte que les cellules exprimant les deux gènes deviennent les cellules β (sécrétant l'*insuline*), δ (sécrétant la *somatostatine*) et γ (sécrétant le *polypeptide pancréatique*), tandis que les cellules n'exprimant que *PAX6* deviennent les cellules α (sécrétant le *glucagon*).

Applications cliniques

Malformations du pancréas

Le bourgeon pancréatique ventral est constitué de deux ébauches qui normalement, fusionnent et contournent le duodénum pour se positionner en dessous du bourgeon pancréatique dorsal. Il arrive parfois que ce déplacement ne se produise pas. Dans ce cas, la partie droite du bourgeon ventral effectue sa migration normale, tandis que la partie gauche migre en direction opposée. De cette façon, le duodénum est complètement entouré d'un anneau de tissu pancréatique, constituant un *pancréas annulaire* (Fig. 15.23). Cette malformation entraîne une sténose duodénale qui peut aller jusqu'à l'obstruction complète.

Des îlots de *tissu pancréatique hétérotopique* peuvent se trouver partout, depuis la fin de l'œsophage jusqu'à l'extrémité du diverticule de Meckel, reliquat du canal vitellin, les sièges d'élection étant l'estomac et le diverticule de Meckel. Ces îlots peuvent avoir toutes les caractéristiques histologiques du tissu pancréatique.

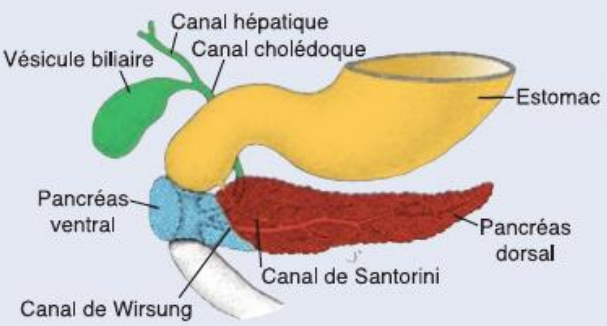


Figure 15.23 / Pancréas annulaire. Le pancréas ventral se divise et peut constituer un anneau autour du duodénum, pouvant parfois entraîner une sténose duodénale.

DÉRIVÉS DE L'INTESTIN MOYEN

Chez l'embryon de 5 semaines, l'intestin moyen est appendu à la paroi abdominale postérieure par un court méso et communique largement avec la vésicule ombilicale par le *canal vitellin* (Fig. 15.1 et 15.24). Les limites crâniale et caudale de l'intestin moyen correspondent chez l'adulte au segment intestinal compris entre le duodénum, immédiatement en aval de l'abouchement du cholédoque (Fig. 15.15), et le côlon transverse, à l'union du tiers moyen et du tiers distal. L'intestin moyen est vascularisé sur toute sa longueur par l'*artère mésentérique supérieure* (Fig. 15.24).

Le développement de l'intestin moyen est caractérisé par son allongement rapide, d'où résulte la formation de l'*anse intestinale primitive* (Fig. 15.24 et 15.25). À son sommet, l'anse intestinale communique avec la vésicule ombilicale par l'intermédiaire du *canal vitellin*, ou *canal omphalomésentérique* (Fig. 15.24). La branche crâniale de l'anse donnera le segment distal du duodénum, le jéjunum, et une partie de l'iléon. La partie caudale donnera la partie inférieure de l'iléon, le cæcum, l'appendice, le côlon ascendant et les deux tiers proximaux du côlon transverse.

Hernie ombilicale physiologique

L'anse intestinale primitive est caractérisée par un allongement rapide, surtout dans sa partie crâniale. Du fait de cet allongement, la cavité abdominale devient pour un temps trop petite pour contenir les anses intestinales, qui se positionnent dans le cœlome extra-embryonnaire au niveau du cordon ombilical (*hernie ombilicale physiologique*) au cours de la 6e semaine du développement (Fig. 15.26).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

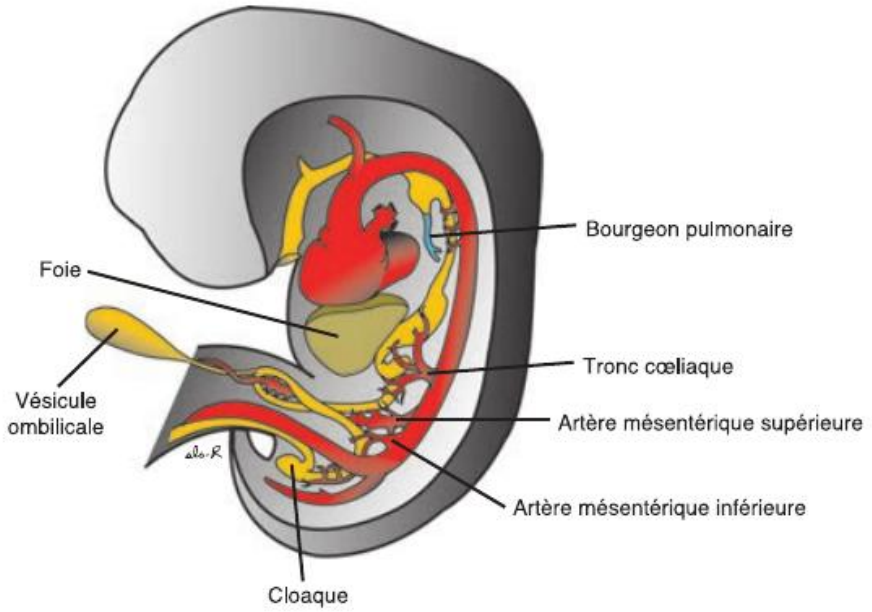


Figure 15.24 / Schéma montrant la vascularisation d'ensemble du tube digestif, la formation et la rotation de l'anse intestinale primitive autour de l'axe de l'artère mésentérique supérieure, qui irrigue l'intestin moyen, chez un embryon de 6 semaines. Le tronc cœliaque irrigue l'intestin antérieur. L'artère mésentérique inférieure irrigue l'intestin postérieur.

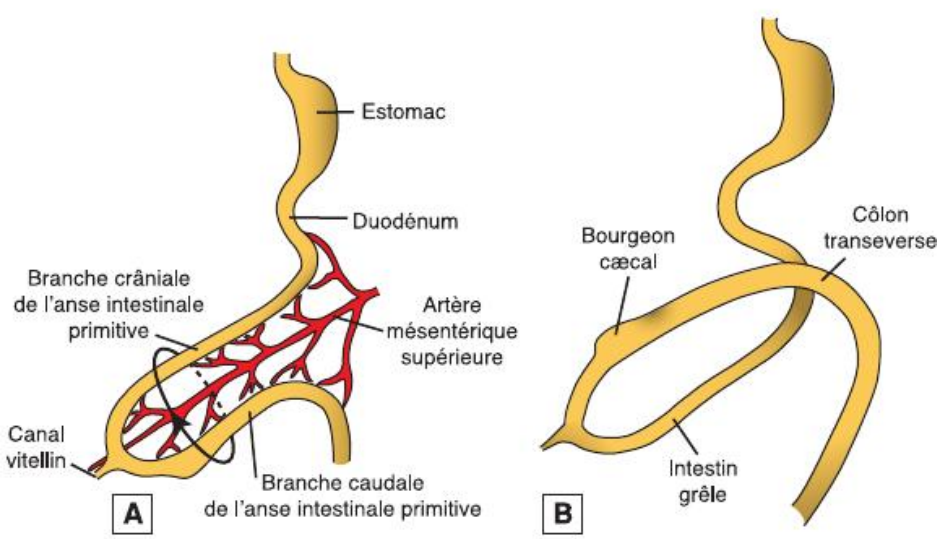


Figure 15.25 / **A.** L'anse intestinale primitive avant sa rotation (vue latérale). L'artère mésentérique supérieure constitue l'axe de l'anse. La flèche indique le sens de la rotation dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. **B.** Vue semblable à (**A**) montrant la disposition de l'anse intestinale primitive après sa rotation dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Le côlon transverse passe en avant du duodénum.

● Rotation de l'anse intestinale

Alors même qu'elle s'allonge, l'anse intestinale primitive commence à effectuer sa rotation autour d'un axe formé par l'*artère mésentérique supérieure* (Fig. 15.25). Vue par l'avant, cette rotation atteint à son terme 270° dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (Fig. 15.25 et 15.27). L'allongement de l'anse intestinale se poursuit pendant la rotation, notamment au niveau de l'intestin grêle, si bien que le jéjunum et l'iléon se positionnent en dessinant des flexuosités (Fig. 15.26). Le gros intestin s'allonge également

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

mais demeure rectiligne. Cette rotation s'effectue pour 90° au niveau de la hernie physiologique et pour les 180° suivants, dans la cavité abdominale (Fig. 15.27).

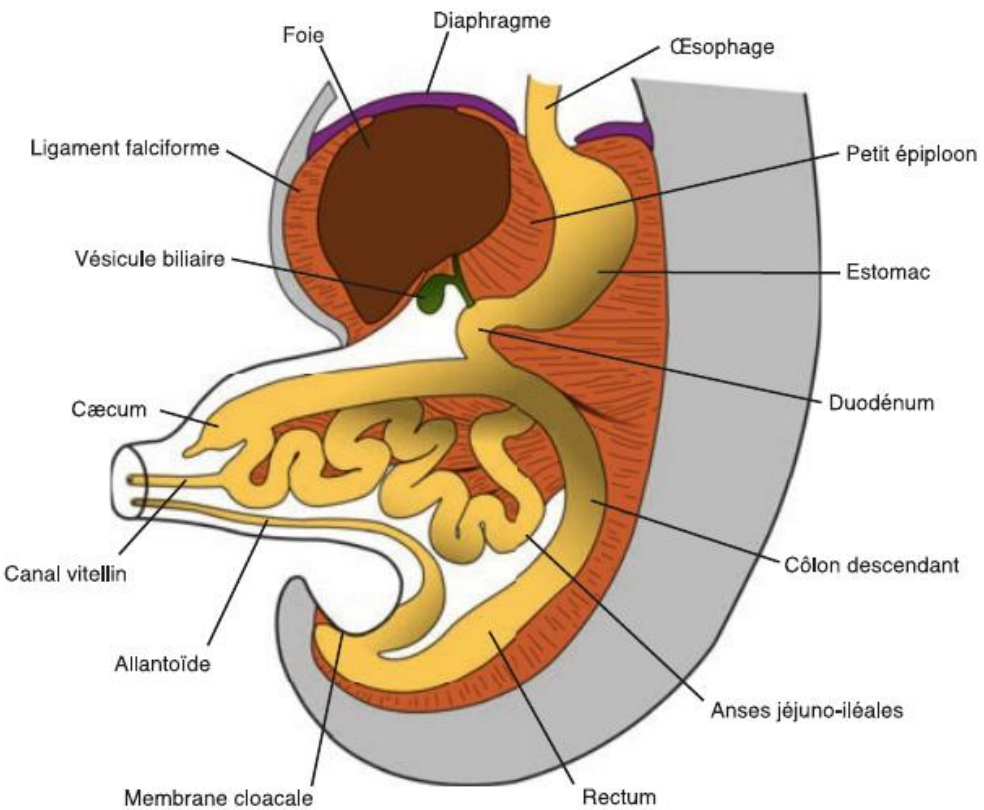


Figure 15.26 / Hernie ombilicale physiologique des anses intestinales chez un embryon d'approximativement 8 semaines (longueur vertex-coccyx de 35 mm). L'enroulement de l'intestin grêle et la formation du cæcum apparaissent durant la hernie. La première rotation à 90° apparaît durant la hernie ; les 180° restants surviennent durant la réintégration de l'intestin dans la cavité abdominale durant le 3e mois.

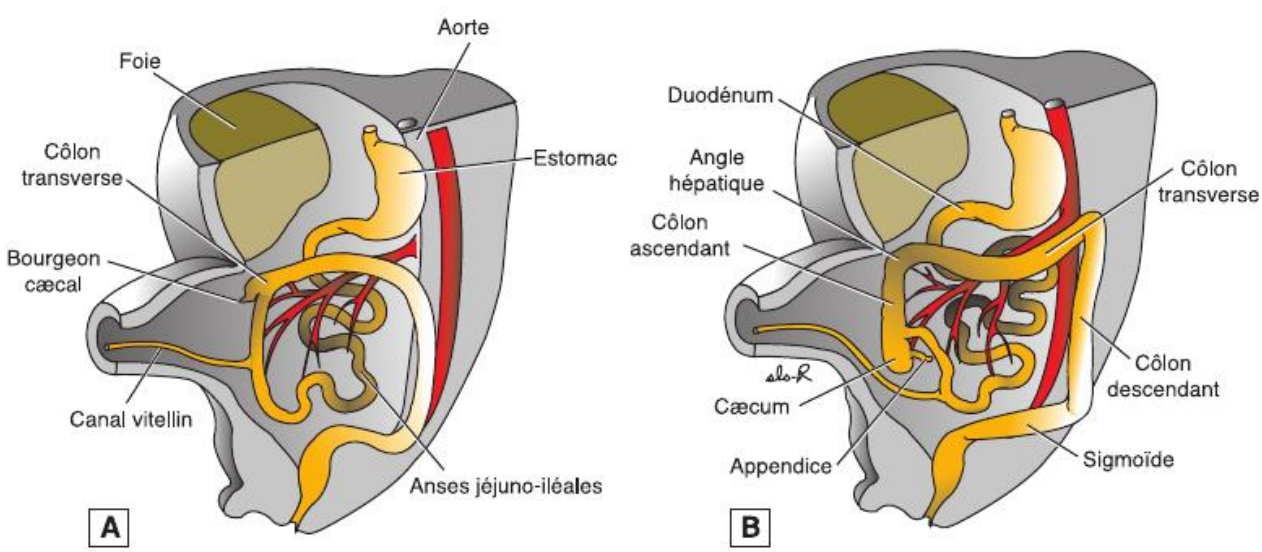


Figure 15.27 / **A.** Vue antérieure des anses intestinales, après leur rotation de 270° dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Remarquer les sinuosités des anses grêles et la situation du bourgeon cæcal dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen. **B.** Vue semblable à **(A)** montrant les anses intestinales dans leur disposition définitive. Le cæcum et l'appendice sont situés dans le quadrant inférieur droit de l'abdomen.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

● Réintégration abdominale des anses herniées

À la 10e semaine, l'anse intestinale commence à réintégrer la cavité abdominale. Le mécanisme de cette réintégration n'est pas complètement élucidé. On pense qu'interviennent principalement la régression du mésonéphros, la diminution de volume du foie et le développement de la cavité abdominale.

La partie proximale du jéjunum, qui est la première à réintégrer la cavité abdominale, vient alors se placer dans la moitié gauche de cette cavité (Fig. 15.27A). Les anses suivantes se placent ensuite, chacune à leur tour, à droite de celle qui la précède. Le *renflement cæcal*, qui apparaît vers la 6e semaine sous forme d'une petite dilatation conique de la branche caudale de l'anse intestinale primitive, est le dernier à réintégrer la cavité abdominale. Il se place provisoirement dans le quadrant supérieur droit, immédiatement au-dessous du lobe droit du foie (Fig. 15.27A). De là, il va descendre dans la fosse iliaque droite ; ainsi se forment le *côlon ascendant* et l'*angle hépatique* sur le côté droit de la cavité abdominale (Fig. 15.27B).

Au cours de ce processus, il se forme à l'extrémité distale du renflement cæcal un étroit diverticule, l'ébauche de l'*appendice cæcal* (Fig. 15.28). L'appendice se développant pendant la descente du côlon, on comprend son positionnement fréquent en arrière de ce viscère (*appendice rétrocæcal rétrocolique*) (Fig. 15.29).

● Accolements des mésos de l'anse intestinale

Le mésentère de l'anse intestinale primitive, ou *mésentère commun*, subit de profondes modifications lors de la rotation de l'anse intestinale primitive et de l'apparition des flexuosités des anses grêles. Lorsque la branche caudale de l'anse intestinale primitive se déplace vers le côté droit de la cavité abdominale, le mésentère dorsal pivote autour de l'origine de l'*artère mésentérique supérieure* (Fig. 15.24). Ultérieurement, lorsque les côlons ascendant et descendant prennent leur place définitive, leurs mésos sont plaqués contre le péritoine de la paroi postérieure (Fig. 15.30).

Après accolement des feuillets péritonéaux, les côlons ascendant et descendant sont définitivement fixés en position rétropéritonéale. Toutefois, l'appendice, l'extrémité inférieure du cæcum et le sigmoïde ne participent pas à l'accolement et conservent un méso (Fig. 15.30B).

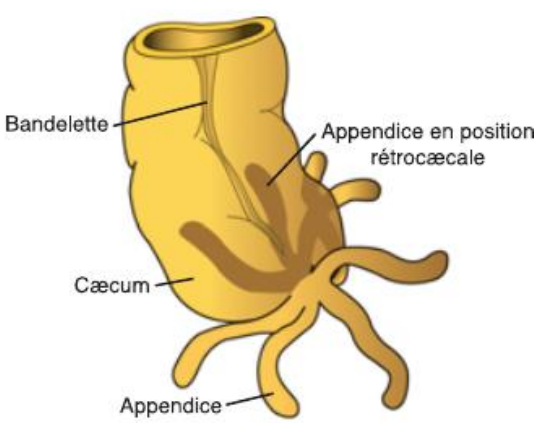


Figure 15.29 / Différentes positions de l'appendice. Dans près de 50 % des cas, l'appendice est rétrocæcal ou rétrocolique.

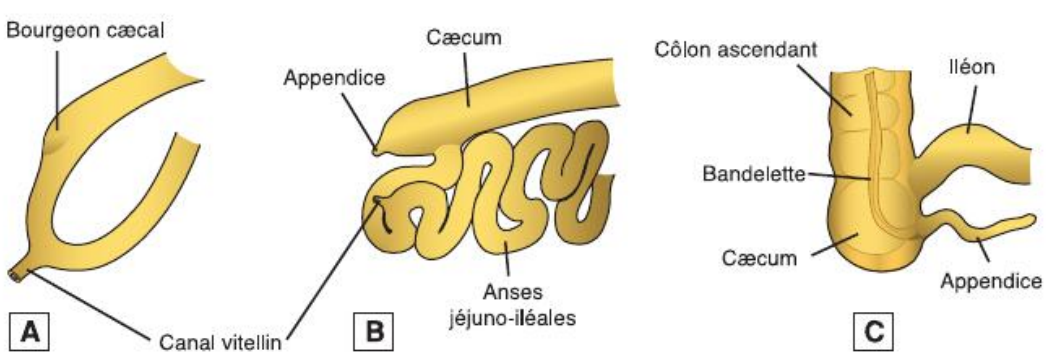


Figure 15.28 / Stades successifs du développement du cæcum et de l'appendice. **A.** À 7 semaines. **B.** À 8 semaines. **C.** Chez le nouveau-né.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

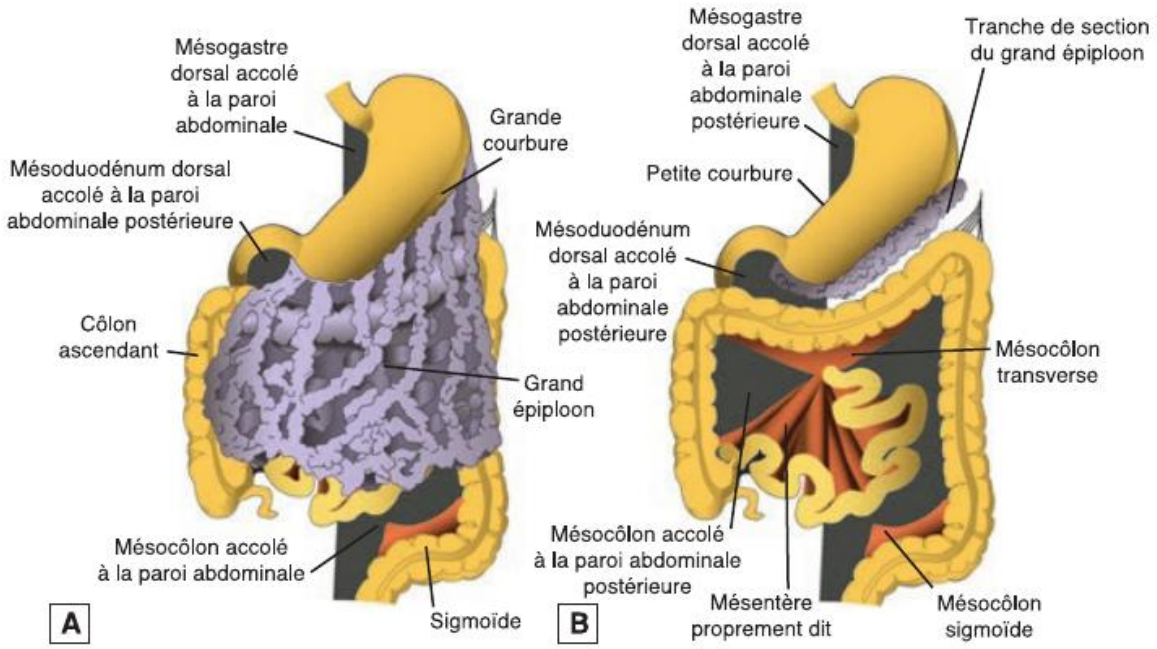


Figure 15.30 / Vue antérieure des anses intestinales avant (**A**) et après (**B**) ablation du grand épiploon. Les régions grisées représentent les aires d'accolement du mésentère dorsal primitif avec la paroi abdominale postérieure. Remarquer la ligne d'insertion du mésentère proprement dit.

Le mésocôlon transverse a une évolution différente. Il s'accole au feuillet postérieur de la bourse omentale (épiploïque) mais reste mobile (Fig. 15.30). En définitive, sa ligne d'insertion va de l'angle hépatique du côlon ascendant à l'angle splénique du côlon descendant (Fig. 15.30B).

Le mésentère des anses jéjuno-iléales (ou mésentère proprement dit) est initialement en continuité avec celui du côlon ascendant (Fig. 15.30A). Lorsque le mésocôlon ascendant s'accole à la paroi abdominale postérieure, le mésentère des anses jéjuno-iléales acquiert une nouvelle ligne d'insertion, qui va de l'angle duodénojéjunal à la jonction iléo-cæcale (Fig. 15.30B).

Applications cliniques

Anomalies des mésos

Normalement, le côlon ascendant, sauf à sa partie inférieure (environ 8 cm), est accolé à la paroi abdominale postérieure et tapissé de péritoine sur ses faces antérieure et latérale. La persistance anormale d'un segment de mésocôlon conduit à un *cæcum mobile*. À l'extrême, on peut observer une absence complète d'accolement du mésocôlon ascendant à la paroi abdominale postérieure. La racine du mésentère commun est alors réduite à une petite surface autour de l'origine de l'artère mésentérique supérieure. Ce défaut d'accolement permet des mouvements anormaux de l'intestin, ou même un *volvulus* du cæcum et du côlon. De même, la fusion incomplète du mésentère avec la paroi abdominale postérieure peut donner, derrière le mésocôlon ascendant, des fossettes dans lesquelles peuvent se produire des *hernies rétrocoliques* par enclavement d'anses intestinales.

Malformations pariétales

Omphalocèle

Cette malformation est constituée par une hernie des viscères abdominaux à travers un orifice ombilical anormalement large (Fig. 15.31A, B). Les viscères en présence peuvent comporter le foie, l'intestin grêle et le côlon, l'estomac, la rate, la vésicule biliaire. Ils sont recouverts d'amnios. L'origine

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

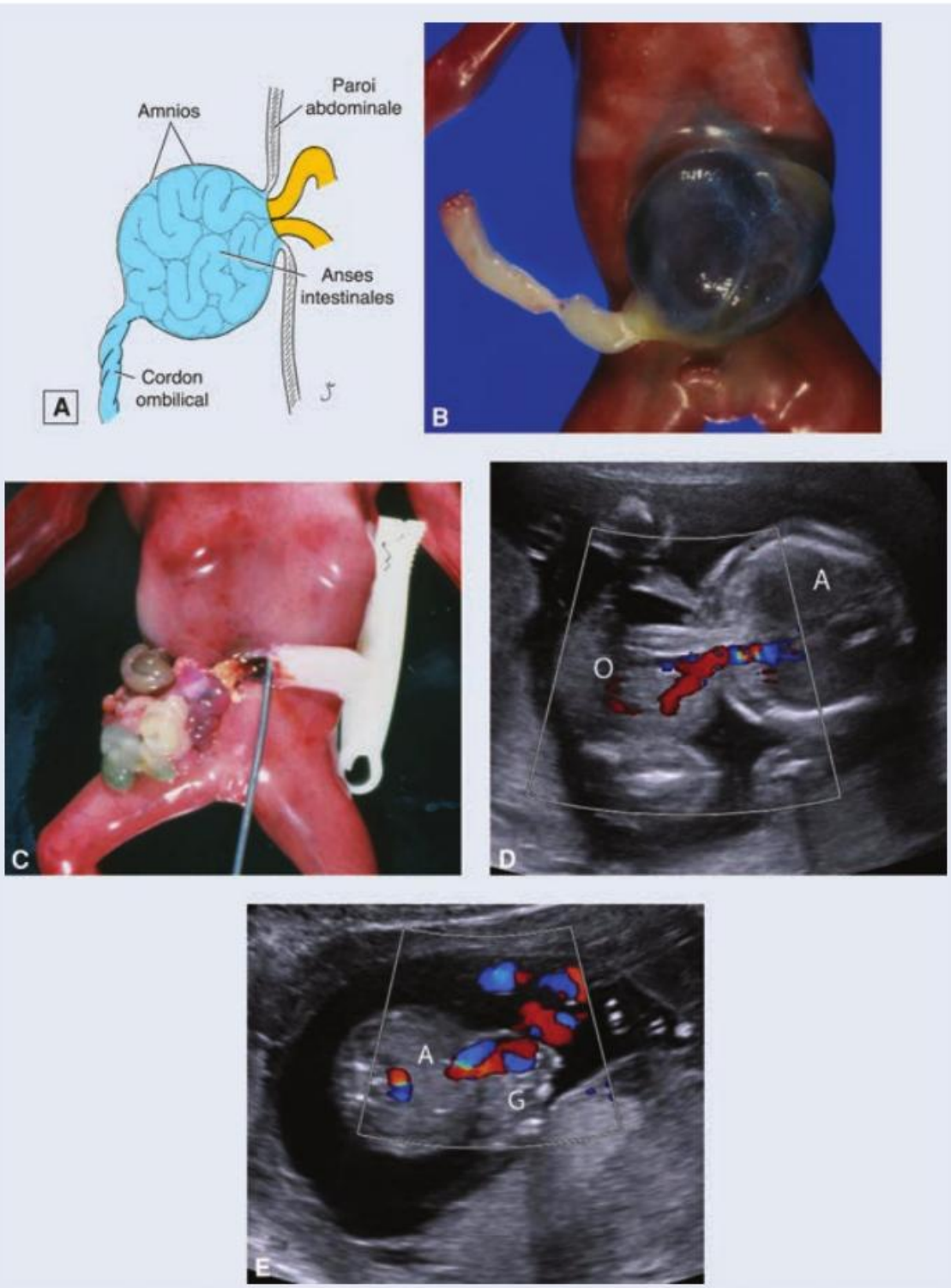


Figure 15.31 / **A.** Omphalocèle : défaut de réintégration des anses intestinales après la hernie ombilicale physiologique. Les anses herniées sont entourées d'un sac membraneux formé par l'amnios. **B.** Nouveau-né présentant une omphalocèle. Les anses intestinales sont recouvertes d'amnios. **C.** Nouveau-né présentant un laparoschisis. Les anses intestinales sont à l'extérieur de l'abdomen et ne sont pas recouvertes d'amnios (voir chapitre 7). **D.** Échographie à 22 semaines montrant un fœtus avec une omphalocèle (O) faisant saillie en dehors de la cavité abdominale (A). L'aspect arrondi de l'anomalie tient à la présence de l'enveloppe d'amnios qui retient les anses intestinales ensemble. **E.** Échographie à 16 semaines d'un fœtus avec un laparoschisis (G). Les anses intestinales font saillie à travers la paroi abdominale (A) et ne sont pas recouvertes d'amnios, elles ont donc un aspect plus irrégulier. En **D** et **E**, les couleurs rouge et bleue indiquent le courant sanguin dans la circulation ombilicale.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

de la malformation est un défaut de réintégration de l'anse intestinale avec persistance de la hernie ombilicale qui est physiologique entre la 6e et la 10e semaine. Elle peut être diagnostiquée par échographie plus tard au cours de la grossesse (Fig. 15.31B). Sa fréquence est de 2,5 cas pour 10 000 naissances. Le taux de mortalité est élevé (25 %). D'autres malformations importantes sont fréquemment associées : malformations cardiaques (50 % des cas), malformations du système nerveux central (40 % des cas). Une anomalie chromosomique est présente dans 15 % des cas chez le nouveau-né.

Laparoschisis (gastroschisis)

Il s'agit d'une hernie du contenu abdominal dans la cavité amniotique à travers un orifice anormal de la paroi abdominale (Fig. 15.31C). L'orifice est paraombilical, habituellement à droite, probablement lié à un défaut de fermeture de la paroi au voisinage du pédicule embryonnaire (voir chapitre 7). Les viscères ne sont recouverts ni de péritoine ni d'amnios, et l'intestin peut présenter des lésions dues au contact avec le liquide amniotique. Comme l'omphalocèle, il peut être diagnostiqué par échographie au cours de la grossesse (Fig. 15.31E). La fréquence du laparoschisis est de 1 cas pour 10 000 naissances. Il est plus fréquent chez les femmes jeunes (moins de 20 ans) sans explication claire. Contrairement à l'omphalocèle, on n'observe pas d'anomalies chromosomiques ni d'autres malformations associées. Le pronostic est très bon sauf en cas de complications vasculaires par *volvulus* qui peuvent entraîner des lésions ischémiques étendues de l'intestin et causer la mort du fœtus.

Anomalies du canal vitellin

Chez 2 à 4 % des individus, un petit segment du *canal vitellin* peut persister et former un diverticule sur l'iléon, le *diverticule de Meckel* (Fig. 15.32A). Chez l'adulte, le diverticule de Meckel est situé à 40-60 cm environ de la valvule iléocæcale et il n'entraîne habituellement aucun trouble. Il peut toutefois, lorsqu'il contient des îlots hétérotopiques de tissu pancréatique ou de muqueuse gastrique, se compliquer d'ulcération, d'hémorragie ou même de perforation. Dans une autre forme, les deux extrémités du canal vitellin se transforment en cordons fibreux, tandis que la portion intermédiaire constitue un kyste volumineux appelé *entérokystome*, ou *kyste vitellin* (Fig. 15.32B). Ces cordons fibreux, qui traversent la cavité péritonéale, peuvent être à l'origine d'occlusions intestinales sur brides ou de volvulus. Le canal vitellin peut aussi rester perméable sur toute sa longueur, mettant en communication le tractus intestinal et l'ombilic. Cette anomalie est connue sous le nom de *fistule omphalomésentérique* (Fig. 15.32C). Elle peut s'accompagner d'émission fécale par l'orifice ombilical.

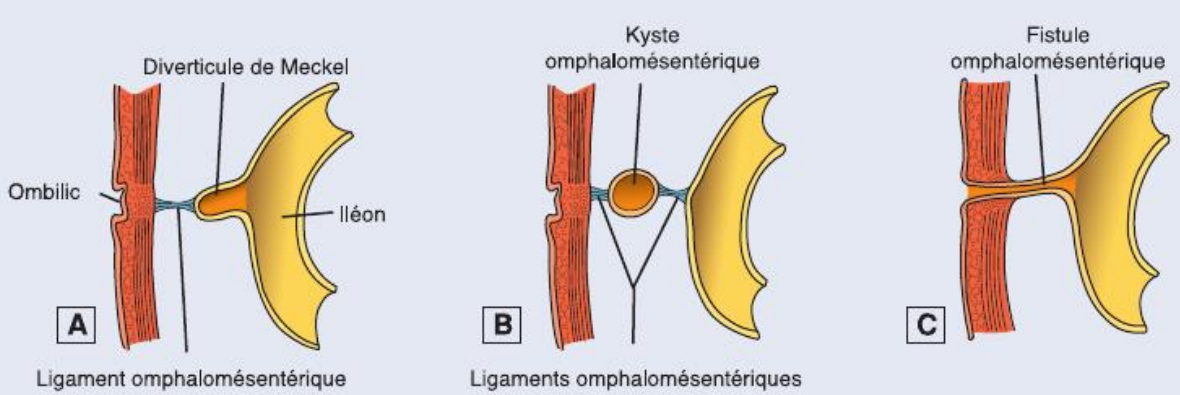


Figure 15.32 / Reliquats du canal vitellin. **A.** Diverticule de Meckel avec cordon fibreux (bride omphalomésentérique). **B.** Kyste omphalomésentérique amarré à l'ombilic et à la paroi iléale par des brides omphalomésentériques. **C.** Fistule omphalomésentérique entre lumière iléale et ombilic.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Défauts de rotation de l'anse intestinale

Une rotation anormale de l'intestin peut entraîner une *torsion de l'intestin* (*volvulus*), qui compromet sa vascularisation. L'anse intestinale primitive effectue normalement une rotation de 270° dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Il peut arriver que cette rotation ne soit que de 90°. Dans ces conditions, la réintégration commence par le côlon et le cæcum, qui viennent alors se placer dans la moitié gauche de la cavité abdominale (Fig. 15.33A). Les anses suivantes se rangent ensuite vers la droite, au fur et à mesure de leur intégration. L'anomalie, dénommée *persistance d'un mésentère commun*, est caractérisée par le positionnement du *côlon à gauche*.

Il existe quelques cas de *rotation inverse*, ou *malrotation*. L'anse intestinale primitive subit une rotation de 90° dans le sens des aiguilles d'une montre. Dans ce cas, le côlon transverse passe derrière le duodénum (Fig. 15.33B), en arrière de l'artère mésentérique supérieure.

Duplications du tube digestif et kystes mésentériques

Les duplications peuvent s'observer sur toute la longueur du tube digestif. Leur siège d'élection est la région iléale, où elles se présentent de façon très variable en forme et en taille, du petit diverticule au large kyste. Les symptômes apparaissent habituellement chez l'enfant jeune. Dans 33 % des cas, elles sont associées à d'autres malformations, atrésie intestinale, imperforation anale, laparoschisis, omphalocèle. Leur origine est inconnue, mais pourrait être due à une prolifération anormale du parenchyme intestinal.

Atrésies et sténoses du tube digestif

Atrésies et sténoses peuvent survenir sur toute la longueur du tube digestif. Leur siège d'élection est en premier lieu sur le duodénum, plus rarement sur le côlon et en proportion identique sur le jéjunum et l'iléon. Leur fréquence est de 1 cas sur 1 500 naissances. Les atrésies de la portion proximale du duodénum sont probablement dues à un défaut de recanalisation (Fig. 15.18). Dans la portion distale, elles seraient plus souvent dues à des *accidents vasculaires* qui limitent l'irrigation du duodénum, entraînant un rétrécissement ou une nécrose du segment intestinal concerné. Il a été suggéré que ces accidents pouvaient être favorisés par une malrotation, un volvulus, un laparoschisis, une omphalocèle ou d'autres facteurs. Cependant, de nouveaux arguments suggèrent que des troubles de l'organogenèse pourraient expliquer ces anomalies. Ainsi, des anomalies d'expression de gènes *HOX* et de gènes de la

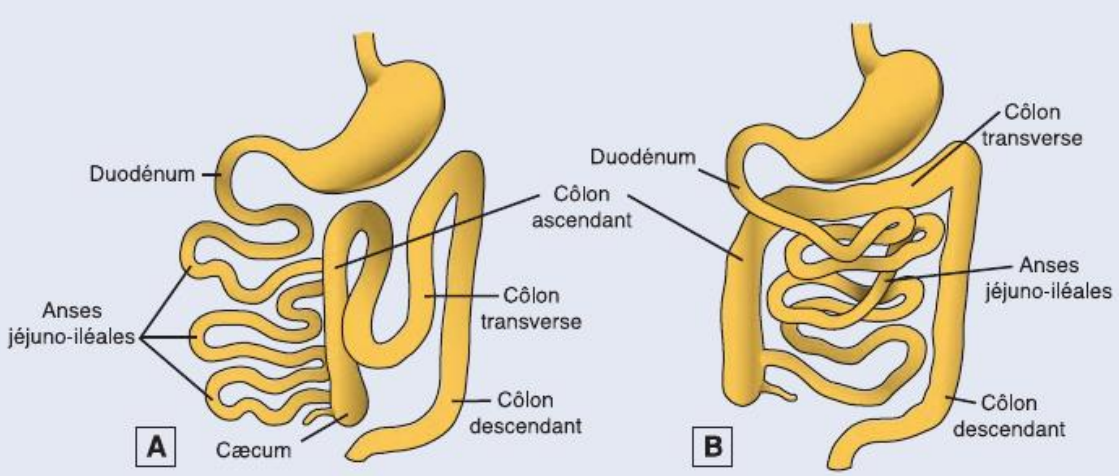


Figure 15.33 / **A.** Anomalie de rotation de l'anse intestinale primitive (mésentère commun). Le côlon est situé du côté gauche de l'abdomen et les anses grêles du côté droit. Remarquer que l'iléon s'abouche dans le cæcum par la droite. **B.** Rotation inverse ou malrotation : l'anse intestinale primitive a effectué une rotation de 90° dans le sens des aiguilles d'une montre. Dans ce cas, le côlon transverse est positionné derrière le duodénum.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

famille *FGF* (ou de ses récepteurs) peuvent provoquer une atrésie intestinale. Dans 50 % des cas, le segment intestinal est absent. Dans 20 % des cas, il subsiste un cordon fibreux (Fig. 15.34A, B). Dans 20 % des cas, le début du segment sténosé est marqué par un diaphragme séparant la partie de diamètre normal et la partie rétrécie (Fig. 15.34C). Les sténoses et atrésies multiples (Fig. 15.34D) représentent 10 % des cas (5 % chacune). Dans 10 % des cas, on observe un curieux aspect de l'intestin, qui s'enroule « en pelure de pomme » (*syndrome apple peel*) autour d'un reliquat mésentérique. Ce type d'atrésie est localisé au jéjunum proximal et l'iléon est court, avec la portion distale à la lésion enroulée autour d'un reste de mésentère (Fig. 15.35). Les effets d'une atrésie sur un nouveau-né dépendent de l'importance et de la localisation de la lésion. Certains de ces enfants porteurs d'une lésion importante ont un faible poids à la naissance et peuvent avoir d'autres pathologies associées.

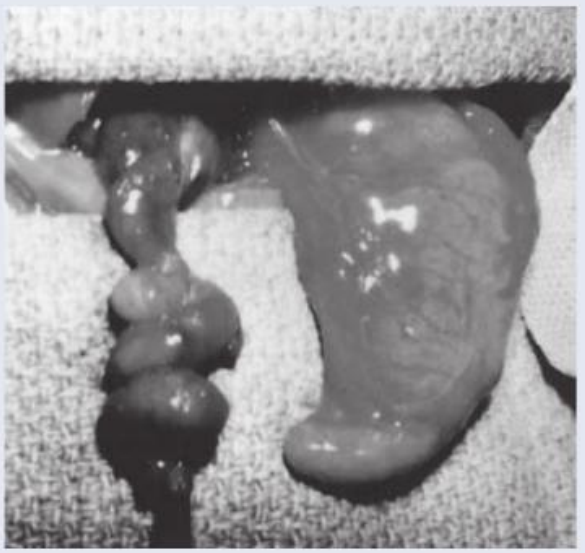


Figure 15.35 / Atrésie jéjunale dite « en pelure de pomme » enroulée autour d'un reliquat mésentérique (10 % des atrésies jéjunales). Le territoire atrétique est enroulé autour d'un reliquat du mésentère.

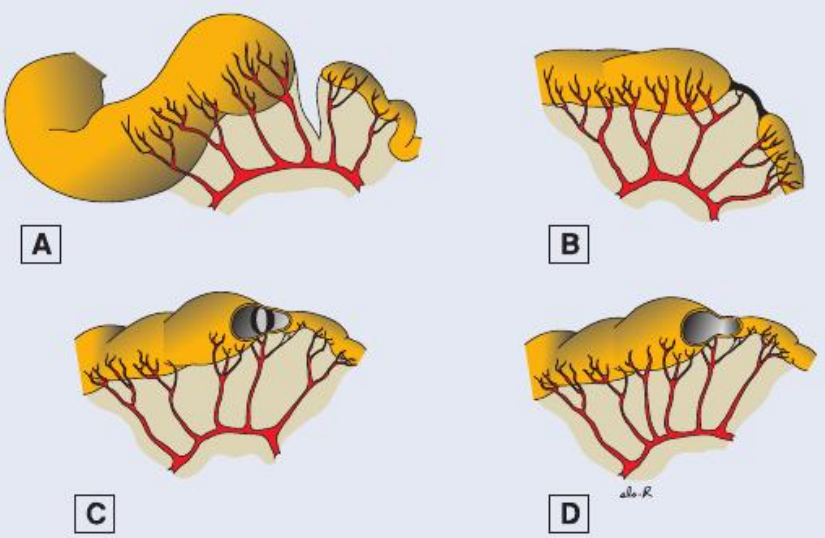


Figure 15.34 / Schémas représentant les formes les plus fréquentes d'atrésie et de sténose intestinales. **A.** 50 % des cas. **B et C.** 20 % des cas. **D.** 5 % des cas. Les sténoses sont dues à des accidents vasculaires, ou possiblement à des troubles de l'organogenèse (anomalies d'expression de gènes *HOX*, de FGF ou de leurs récepteurs). Celles du premier duodénum peuvent aussi être dues à un défaut de recanalisation. La proportion est de 95 % d'atrésies (**A-C**) contre 5 % de sténoses (**D**).

DÉRIVÉS DE L'INTESTIN POSTÉRIEUR

L'intestin postérieur donne naissance au tiers distal du côlon transverse, au côlon descendant, au sigmoïde et au rectum, ainsi qu'à la partie haute du canal anal. L'entoblaste de l'intestin postérieur forme également le revêtement interne de la vessie et de l'urètre (voir chapitre 16).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

La partie terminale de l'intestin postérieur s'abouche à la partie postérieure du cloaque, au niveau de ce qui deviendra le *canal anorectal*. À la partie antérieure du cloaque, on trouve le *sinus urogénital* (Fig. 15.36A) qui se prolonge par l'allantoïde.

Le cloaque est tapissé d'entoblaste qui s'adosse directement à l'ectoblaste superficiel. La zone de contact entre entoblaste et ectoblaste constitue la *membrane cloacale* (Fig. 15.36). Au cours du développement ultérieur, une cloison transversale, le *septum urorectal*, sépare l'allantoïde et l'intestin postérieur (Fig. 15.36). Lors de la plicature caudale, cette cloison descend progressivement au contact de la membrane cloacale et divise le cloaque en deux parties, l'une antérieure, le *sinus urogénital primitif*, l'autre postérieure, le *canal anorectal* (Fig. 15.36B, C). Lorsque l'embryon atteint l'âge de 7 semaines, la membrane cloacale se rompt, créant l'ouverture pour l'anus au niveau de l'intestin postérieur et l'ouverture du sinus urogénital en avant. Entre les deux, l'extrémité du septum urorectal constitue le noyau fibreux central du périnée (Fig. 15.36C). La partie supérieure du canal anal dérivera de l'entoblaste de l'intestin postérieur, le tiers inférieur provient de l'ectoblaste entourant l'*anus* (Fig. 15.36B, C). L'ectoblaste de la région anale prolifère et s'invagine pour former la *fossette anale* (Fig. 15.37D). La *membrane cloacale* (devenue *membrane anale*) disparaît complètement permettant la continuité des deux parties du canal anal. Comme la partie haute du canal anal est d'origine entoblastique, sa vascularisation provient de l'intestin postérieur, à savoir de l'*artère rectale supérieure dérivée de l'artère mésentérique inférieure*. Le tiers inférieur du canal anal est, lui, d'origine ectoblastique et sa vascularisation provient des *artères rectales inférieures* issues de l'*artère iliaque interne*. La jonction entre l'entoblaste et l'ectoblaste constitue la *ligne pectinée*, qui se trouve juste au-dessous des colonnes de Morgagni. C'est à ce niveau que l'épithélium glandulaire intestinal se transforme en épithélium pluristratifié.

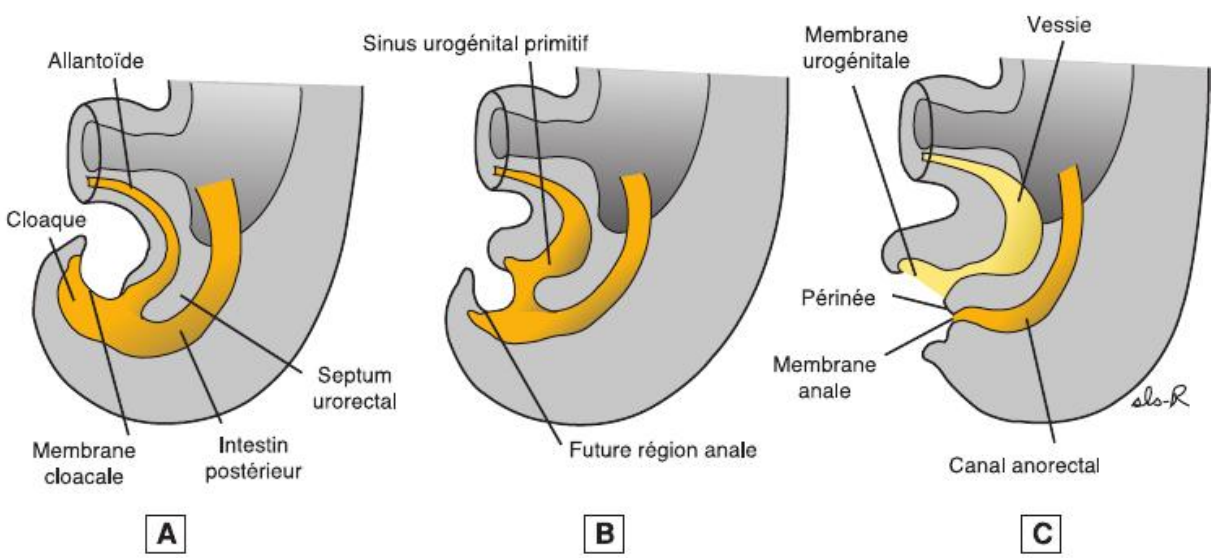


Figure 15.36 / La région cloacale de l'embryon à des stades successifs du développement. **A.** L'intestin postérieur débouche à la partie postérieure du cloaque, futur canal anorectal. L'allantoïde débouche dans la partie antérieure, futur sinus urogénital. Le septum urorectal est formé par une lame de mésoblaste entre l'allantoïde et l'intestin postérieur. La membrane cloacale, limite ventrale du cloaque, est faite de l'accolement des deux feuillets, ectoblastique et entoblastique. **B.** Tandis que s'accentue la plicature caudale, le septum urorectal se rapproche de la membrane cloacale. **C.** L'allongement du tubercule génital entraîne vers l'avant la portion urogénitale du cloaque. La rupture de la membrane cloacale met en continuité l'intestin postérieur et le sinus urogénital avec l'extérieur. L'extrémité du septum urorectal constitue le périnée.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

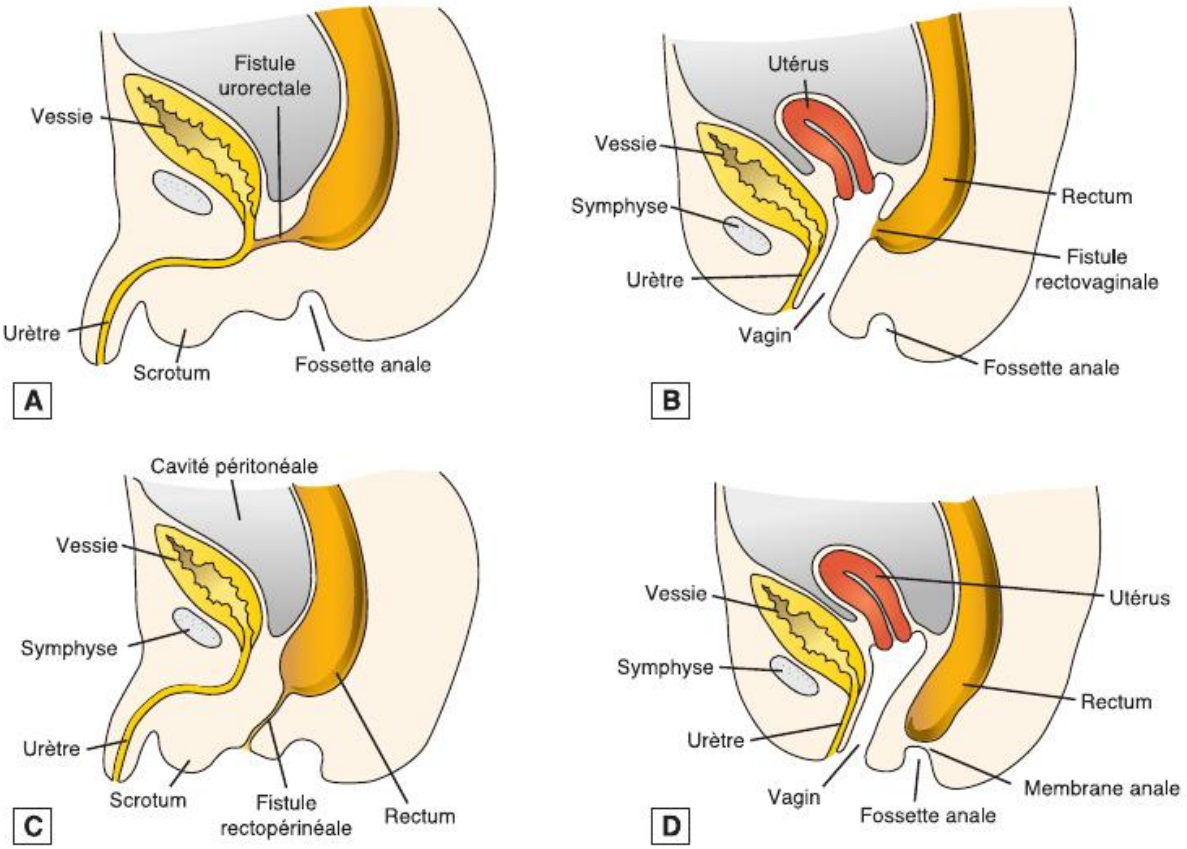


Figure 15.37 / Fistules urorectale **(A)** et rectovaginale **(B)** résultant de la séparation incomplète de l'intestin postérieur et du sinus urogénital par le septum urorectal. Ces malformations peuvent provenir d'une hypoplasie du cloaque qui provoque une ouverture anormale de l'intestin postérieur vers l'avant. **C.** Fistule rectopérinéale due probablement à des anomalies d'expression génique perturbant les interactions épithéliomésenchymateuses. **D.** Imperforation anale simple dite membraneuse due à l'absence de rupture de la membrane anale.

Applications cliniques

Malformations de l'intestin postérieur

Les fistules recto-urétrale *et rectovaginale* ont une fréquence de 1 cas sur 5 000 enfants nés vivants. Elles résultent d'une anomalie de développement du cloaque ou du septum urorectal. Par exemple, si le cloaque est hypoplasique ou si le septum urorectal ne se développe pas suffisamment en direction caudale, l'abouchement de l'intestin postérieur se déplace de manière telle qu'il se fait au niveau de l'urètre ou du vagin (Fig. 15.37A, B). Les *fistules et atrésies anorectales* peuvent présenter des degrés de sévérité variable. Elles se traduisent par un canal étroit ou un cordon fibreux en contact avec la surface périnéale (Fig. 15.37C). Ces malformations sont probablement dues à des anomalies d'expression génique dans les interactions épithélio-mésenchymateuses. L'*imperforation anale simple*, classiquement dite « membraneuse » est attribuée à une persistance de la membrane anale (NdT : « anus couvert ») (Fig. 15.37D).

Le *mégacôlon congénital*, ou *maladie de Hirschsprung*, est dû à l'absence d'innervation parasympathique par les cellules ganglionnaires de la paroi intestinale. Ces cellules ganglionnaires proviennent des crêtes neurales et migrent jusque dans la paroi intestinale. Des mutations dans le gène *RET* (récepteur tyrosine kinase), impliquées dans la migration des cellules des crêtes neurales, peuvent être responsables d'un mégacôlon congénital (voir chapitre 18). Le défaut d'innervation intrinsèque intéresse le rectum et s'étend dans 80 % des cas jusqu'au milieu de l'anse sigmoïdienne. Dans 10 % des cas, il atteint le transverse ou le côlon droit. Dans 3 % des cas, il est étendu à tout le côlon.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

RÉSUMÉ

Le revêtement épithélial de l'appareil digestif et le *parenchyme* de ses dérivés sont d'origine entoblastique. Le tissu conjonctif, les tuniques musculaires et séreuses sont d'origine mésoblastique. Les différentes régions dérivées de l'intestin primitif, tels l'œsophage, l'estomac, le duodénum... sont spécifiées par un gradient d'acide rétinoïque qui provoque l'expression de différents facteurs de transcription spécifiques de chaque territoire (Fig. 15.2A). La différenciation du tube digestif et de ses dérivés dépend ainsi d'interactions épithéliomésenchymateuses réciproques entre l'entoblaste intestinal (épithélium) et le mésoblaste qui l'entoure. Les gènes *HOX* exprimés dans le mésoblaste sont induits par SHH (*Sonic hedgehog*) sécrété par l'entoblaste intestinal ; leur expression régule l'organisation des différents territoires de l'intestin primitif dans l'axe craniocaudal ainsi que leur différenciation. Le tube digestif, qui va de la membrane pharyngienne à la membrane cloacale (Fig. 15.5), se divise en intestin antérieur (dont l'intestin pharyngien), intestin moyen et intestin postérieur. L'intestin pharyngien donne naissance au pharynx et aux dérivés qui y sont associés (voir chapitre 17).

L'*intestin antérieur* donne naissance à l'œsophage, à la trachée et aux bronches, à l'estomac et à la partie du duodénum située en amont de l'abouchement des voies biliaires. De plus, le foie, le pancréas et les voies biliaires se développent à partir d'ébauches entoblastiques provenant du duodénum (Fig. 15.15). La partie proximale de l'intestin antérieur est divisée par un septum (le *septum œsotrachéal*) en œsophage en arrière et bourgeon trachéobronchique en avant. Ceci explique que des déviations de ce septum puissent entraîner des communications anormales entre la trachée et l'œsophage. Les cordons épithéliaux hépatiques et biliaires qui se développent dans le *septum transversum* (Fig. 15.15) se différencient en parenchyme hépatique. Ils forment également le revêtement interne des canaux biliaires. Les *cellules hématopoïétiques*, présentes en grand nombre avant la naissance, les cellules de Kupffer et les cellules conjonctives sont d'origine mésoblastique. Le *pancréas* provient d'un *bourgeon ventral* et d'un *bourgeon dorsal* qui se réunissent pour former le pancréas définitif (Fig. 15.19 et 15.20). De manière anormale, ces deux bourgeons peuvent entourer le duodénum, formant un pancréas annulaire qui entraîne une sténose duodénale (Fig. 15.23).

L'*intestin moyen* forme l'*anse intestinale primitive* (Fig. 15.24). Il donne naissance au segment du tube digestif compris entre l'abouchement des canaux biliaires au niveau du duodénum et les deux tiers gauches du côlon transverse. À son sommet, l'anse intestinale primitive demeure temporairement en communication avec la vésicule ombilicale par *le canal vitellin*. À la 6e semaine, l'anse se développe rapidement et fait hernie dans le cordon ombilical. C'est la *hernie ombilicale physiologique* (Fig. 15.26). À la 10e semaine, elle réintègre la cavité abdominale. Parallèlement, l'anse intestinale effectue une rotation de 270° dans le sens antihoraire (Fig. 15.27). Les principales malformations de l'intestin moyen sont la persistance du canal vitellin, la persistance d'une omphalocèle, les anomalies de rotation, les sténoses et les duplications de segments de tube digestif.

L'*intestin postérieur* donne naissance au reste du tube digestif, du troisième tiers du côlon transverse à la partie supérieure *du canal anal* (la partie distale du canal anal provient de l'ectoblaste). L'intestin postérieur s'abouche à la partie postérieure du *cloaque* (futur canal anorectal), tandis que l'allantoïde s'abouche dans la partie antérieure du cloaque (futur *sinus urogénital*). Le septum urorectal cloisonne le cloaque pour donner les deux régions (Fig. 15.36). La rupture de la membrane cloacale ouvre à l'extérieur l'anus en arrière et le sinus urogénital en avant. L'hypoplasie de la partie postérieure du cloaque est à l'origine de malformations anorectales (atrésie rectale et fistules recto-urétrales ou rectovaginales) (Fig. 15.37).

Le canal anal lui-même dérive de l'entoblaste (partie haute) et de l'ectoblaste (partie basse). La partie basse est formée par une invagination de l'ectoblaste autour de l'*anus*. La vascularisation du canal anal reflète sa double origine. La partie haute est irriguée par l'*artère rectale supérieure*, issue de l'artère mésentérique inférieure (artère de l'intestin postérieur) alors que sa partie basse est irriguée par l'*artère rectale inférieure*, une branche de l'artère iliaque interne.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

QUESTIONS PRATIQUES

1 • Une échographie prénatale montre un hydramnios à 36 semaines. À la naissance, l'enfant a un excès de sécrétions dans la cavité buccale et des difficultés respiratoires. Quelle malformation peut être en cause ?

2 • Une échographie prénatale à 20 semaines montre une masse médiane contenant des anses intestinales limitées par une membrane. Quels diagnostic et pronostic pouvez-vous évoquer chez cet enfant ?

3 • Un nouveau-né de sexe féminin se présente sans orifice anal et avec un passage de méconium par le vagin. De quelle malformation s'agit-il et quelle en est l'origine embryologique ?

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 16

Appareil urogénital

Sur le plan fonctionnel, l'appareil urogénital est formé de deux parties entièrement distinctes : l'*appareil urinaire* et l'*appareil génital*. Cependant, sur le plan embryologique et anatomique, les deux appareils sont intimement liés. Tous les deux se développent à partir d'une zone commune de *mésoblaste intermédiaire*, formé par la prolifération du mésoblaste le long de la paroi postérieure de la cavité abdominale. De plus, les canaux excréteurs des deux appareils se jettent initialement dans une cavité commune, le cloaque.

APPAREIL URINAIRE

● Reins embryonnaires

Dans l'espèce humaine, il se forme au cours de la vie intra-utérine trois appareils rénaux successifs qui vont se chevaucher légèrement dans le temps selon un axe craniocaudal : le *pronéphros*, le *mésonéphros* et le *métanéphros*. Le premier de ces appareils est rudimentaire et non fonctionnel. Le second est capable d'une courte période d'activité au tout début de la vie fœtale. Le troisième forme le rein définitif.

Pronéphros

Au début de la 4e semaine, le pronéphros est représenté par 7 à 10 amas cellulaires situés dans la région cervicale (Fig. 16.1 et 16.2), les *néphrotomes*. Ces premières unités excrétoires sont vestigiales, elles régressent à mesure qu'apparaissent les suivantes. La régression du pronéphros est complète à la fin de la 4e semaine.

Mésonéphros

Le mésonéphros et les canaux mésonéphrotiques dérivent du mésoblaste intermédiaire, des premiers métamères thoraciques aux métamères lombaires (L3) (Fig. 16.2). Au début de la 4e semaine du développement, tandis que l'appareil pronéphrotique régresse, les premiers tubes issus du mésonéphros font leur apparition. Ils s'allongent rapidement et s'incurvent en forme de S. Leur extrémité médiale constitue la *capsule de Bowman* qui s'associe avec un réseau pelotonné de capillaires, les capillaires glomérulaires (Fig. 16.3A). Capsule et capillaires glomérulaires constituent ensemble le *glomérule rénal (de Malpighi)*. À l'extrémité opposée, latéralement, ces tubes pénètrent dans le canal collecteur longitudinal, que l'on appellera dès lors *canal mésonéphrotique*, ou *canal de Wolff* (Fig. 16.2 et 16.3).

Au milieu du 2e mois, le mésonéphros constitue un volumineux organe ovoïde situé au niveau de la paroi abdominale postérieure, de chaque côté de la ligne médiane (Fig. 16.3) et faisant saillie dans la cavité cœlomique. L'ébauche gonadique est située à la face médiale du mésonéphros et l'ensemble constitue la *crête urogénitale* (Fig. 16.3). Tandis qu'à l'extrémité caudale, les tubes et glomérules continuent à se différencier, ceux situés à l'extrémité crâniale régressent et disparaissent. Vers la fin du 2e mois, la plupart d'entre eux ont disparu. Dans le sexe masculin, il en persiste un petit nombre en position caudale, qui vont contribuer au développement de l'appareil génital. Dans le sexe féminin, ils disparaissent entièrement.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

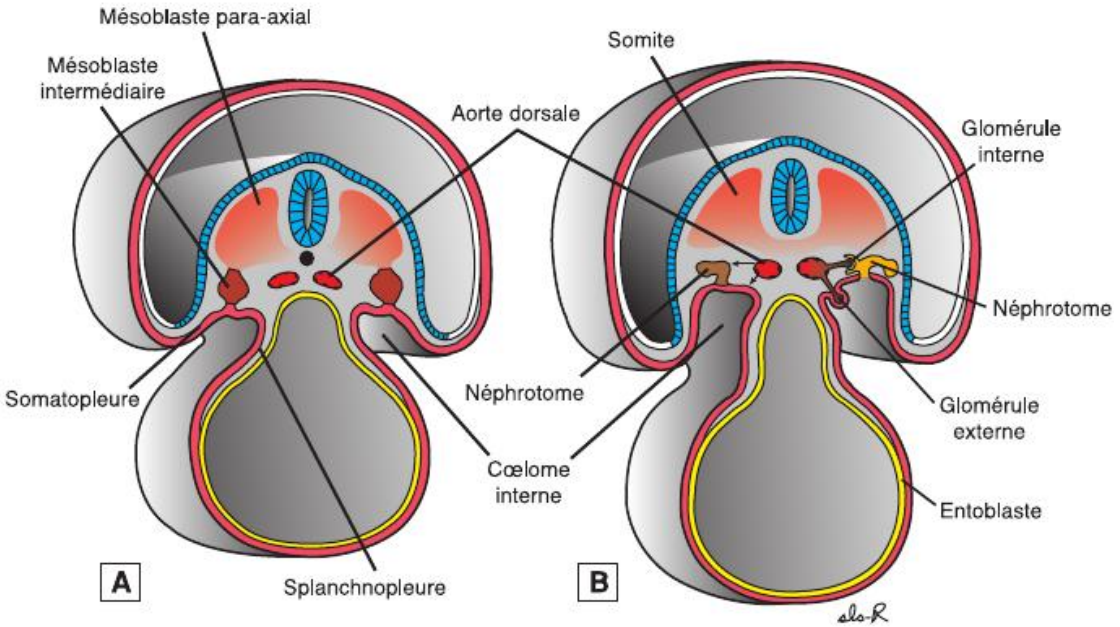


Figure 16.1 / Coupes transversales d'un embryon montrant les différents stades du développement des tubes du système néphrotique. **A.** À 21 jours. **B.** À 25 jours. Remarquer la formation des glomérules externe et interne et l'ouverture du tube dans la cavité cœlomique.

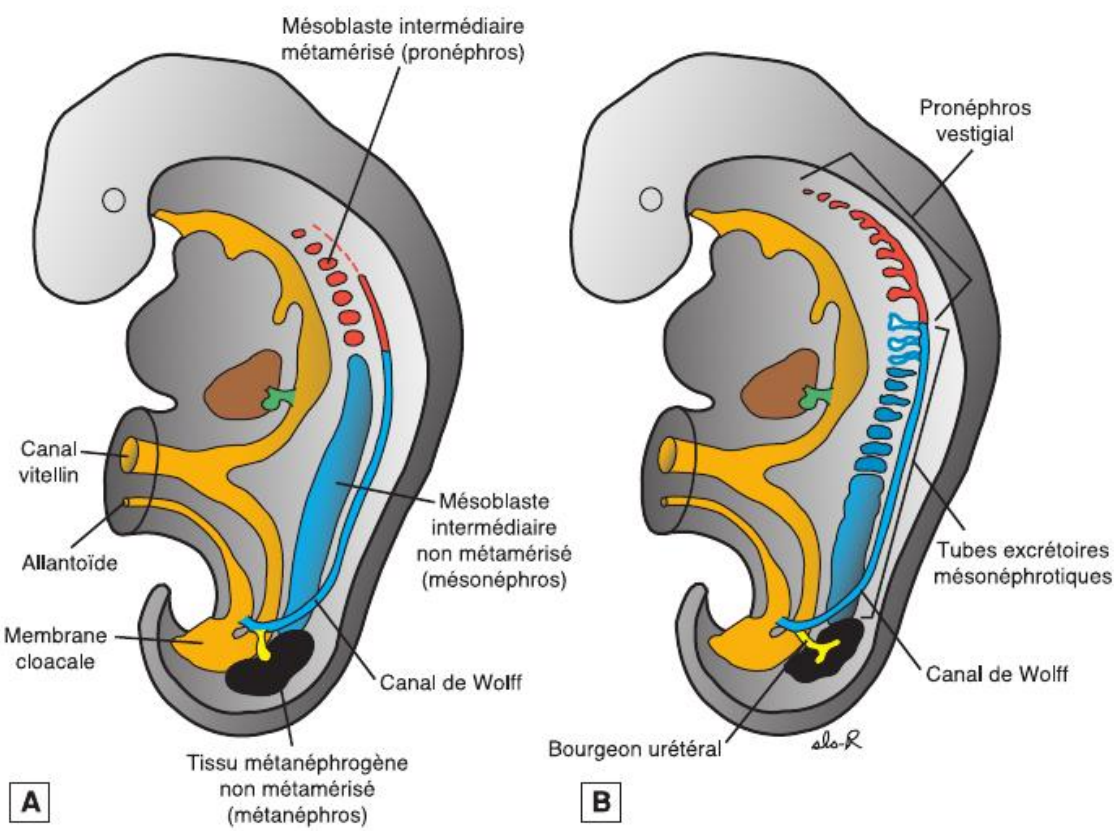


Figure 16.2 / **A.** Rapports du mésoblaste intermédiaire du pronéphros, du mésonéphros et du métanéphros. Dans les régions cervicale et thoracique haute, le mésoblaste intermédiaire est segmenté de façon métamérique : dans les régions thoracique basse, lombaire et sacrée, il constitue une masse mésoblastique continue, non métamérisée, le cordon néphrogène. Remarquer le canal collecteur longitudinal, primitivement formé au voisinage du pronéphros, mais annexé ensuite au mésonéphros (canal de Wolff). **B.** Tubes et canaux collecteurs pronéphrotiques et mésonéphrotiques chez un embryon de 5 semaines.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

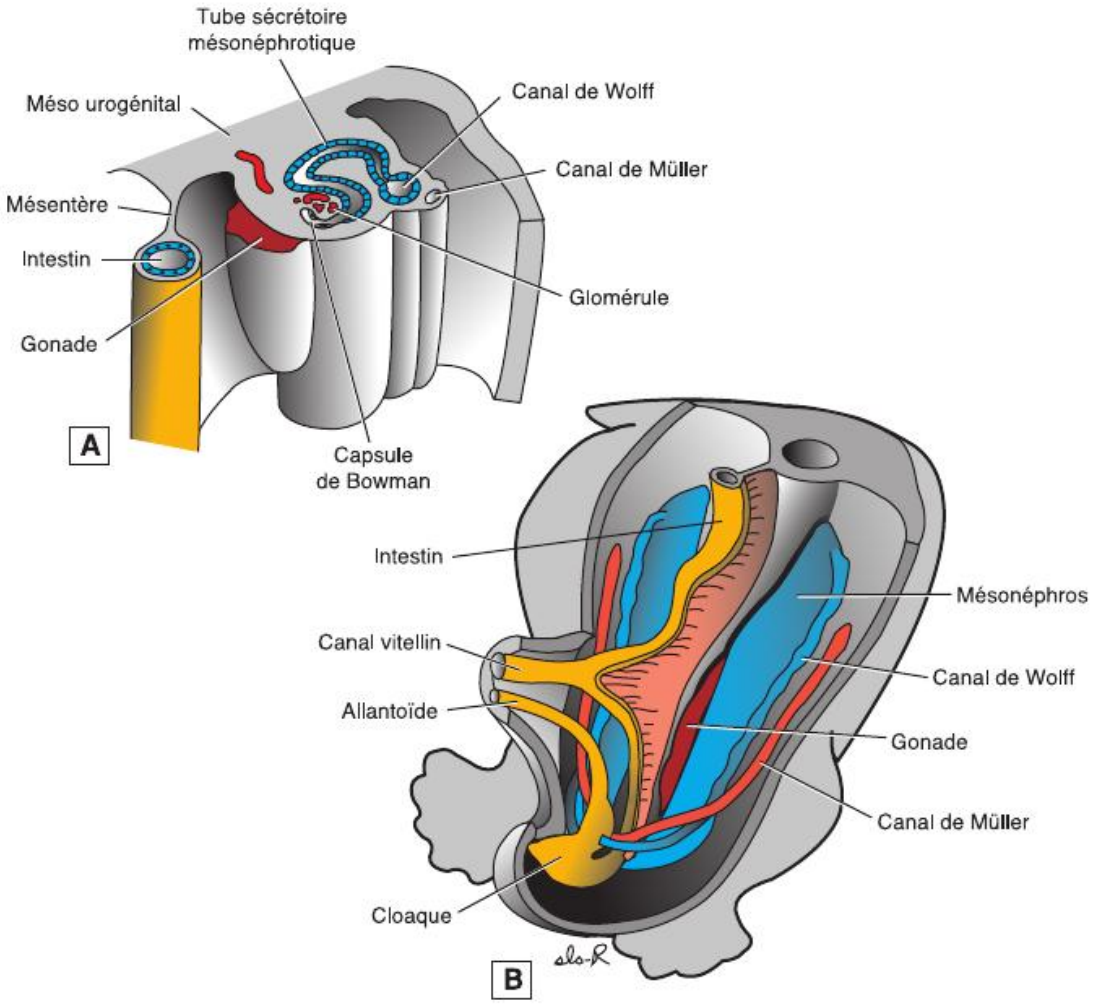


Figure 16.3 / **A.** Coupe transversale de la crête urogénitale dans la région thoracique basse d'un embryon de 5 semaines montrant la formation d'un tube sécrétoire mésonéphrotique. Remarquer l'apparition de la capsule de Bowman et de la crête génitale. Le mésonéphros et la gonade sont reliés à la paroi abdominale postérieure par un large méso urogénital. **B.** Rapports entre la gonade et le mésonéphros. Remarquer la taille du mésonéphros par rapport à celle de la gonade. Le canal de Wolff longe la face latérale du mésonéphros.

Métanéphros : le rein définitif

Le troisième rein embryonnaire, le *métanéphros* ou *rein définitif*, apparaît à la 5^{e}semaine. Ses éléments sécrétoires se développent aux dépens du *mésoblaste intermédiaire* et constituent une masse tissulaire dense, appelée *blastème métanéphrogène* (Fig. 16.4). Le développement des néphrotomes s'y fait de la même manière que dans le mésonéphros. Le développement des canaux est différent de celui des autres reins embryonnaires.

● Canaux collecteurs (système excréteur)

Le développement des canaux collecteurs du rein définitif se fait à partir du *bourgeon urétéral*, excroissance de la paroi dorsomédiale du canal de Wolff, près de son abouchement dans le cloaque (Fig. 16.4). Le bourgeon pénètre dans le blastème métanéphrogène, qui va former une coiffe autour de son extrémité distale (Fig. 16.4). Puis cette extrémité s'élargit, formant l'ébauche du *bassinet*, et se divise en deux branches, l'une crâniale, l'autre caudale, qui seront les futurs *grands calices* (Fig. 16.5A, B).

Chaque calice, en pénétrant dans le tissu métanéphrogène, se divise de nouveau et va donner, par bifurcations successives, des tubes de 2^{e} ordre, 3^{e} ordre, etc., jusqu'au 12^{e} ordre ou davantage (Fig. 16.5). En périphérie, des tubes continuent à se former jusqu'à la fin du 5^{e} mois. Les tubes de second ordre s'élargissent et absorbent ceux de la

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

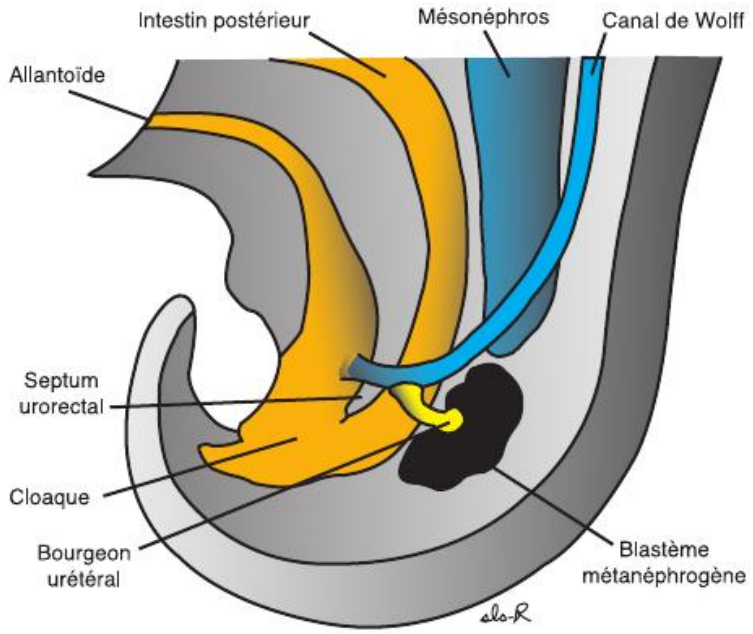


Figure 16.4 / Rapports de l'intestin postérieur et du cloaque à la fin de la 5e semaine. Le bourgeon urétéral commence à pénétrer dans le blastème métanéphrogène.

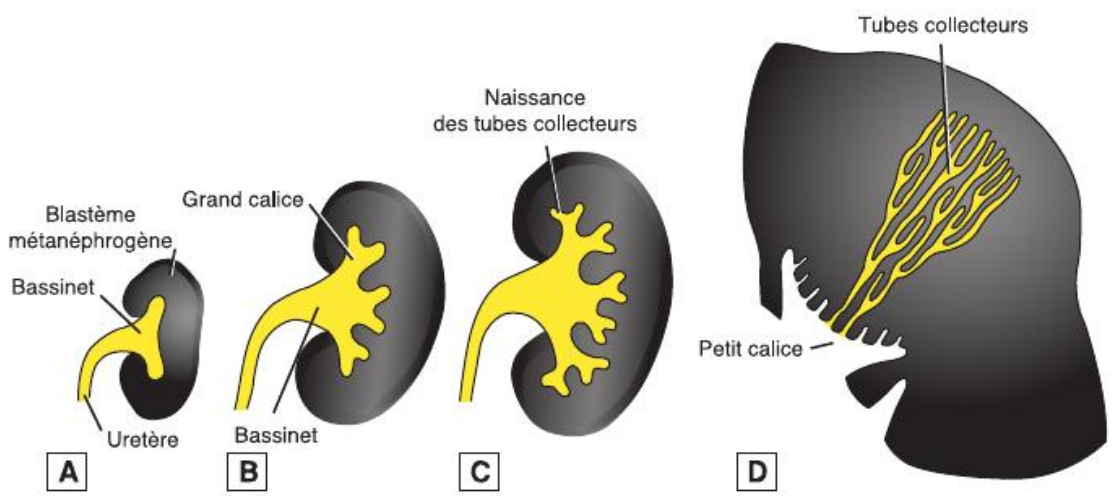


Figure 16.5 / Développement de la portion excrétrice du métanéphros, bassinet, calices et canaux collecteurs. **A.** À 6 semaines. **B.** À la fin de la 6e semaine. **C.** À 7 semaines. **D.** Chez le nouveau-né. Remarquer la disposition en pyramide des canaux collecteurs qui s'abouchent dans le petit calice.

3e et 4e génération, pour former les *petits calices* du bassinet. Ultérieurement, les tubes de 5e ordre et les suivants deviendront les canaux collecteurs définitifs du rein adulte à l'intérieur du parenchyme (NdT : ou tubes de Bellini). Ils s'allongent considérablement et convergent vers un petit calice, formant la *pyramide rénale* (Fig. 16.5D). *Ainsi, le bourgeon urétéral a donné naissance à l'uretère, au bassinet, aux grands calices, aux petits calices et à un nombre variant entre 1 et 3 millions de tubes et canaux collecteurs.*

● Système sécréteur (néphrons)

Chaque tube collecteur nouvellement formé est recouvert à son extrémité distale par une *coiffe de tissu métanéphrogène* (Fig. 16.6A). Sous l'influence inductrice de ce tube, des cellules de la coiffe métanéphrogène se regroupent en amas qui se différencient pour former des petites vésicules, les *vésicules rénales*, qui à leur tour vont donner

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

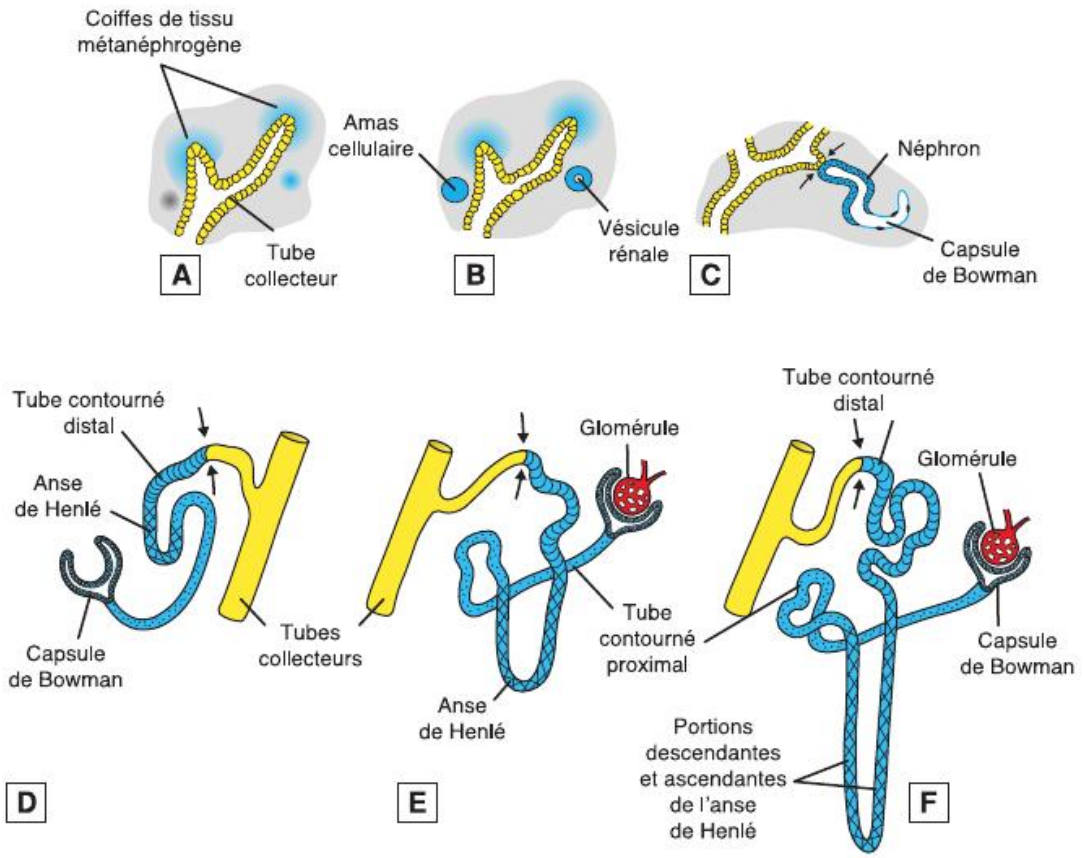


Figure 16.6 / A-F. Développement d'un élément sécrétoire du métanéphros. Les flèches indiquent l'endroit où le tube sécréteur (en bleu) entre en communication ouverte avec le tube collecteur (en jaune), permettant ainsi l'écoulement de l'urine du glomérule vers les voies excrétrices.

naissance à des petits tubes en forme de S (Fig. 16.6B, C). Des capillaires se développent à une extrémité et forment les *capillaires glomérulaires*. Ces tubes, associés aux capillaires vont constituer les *néphrons* ou *unités sécrétoires*. L'extrémité proximale du néphron s'invagine pour former avec ces capillaires la *capsule de Bowman* du glomérule rénal (Fig. 16.6C, D). L'extrémité distale du tube s'ouvre dans un des tubes collecteurs, mettant ainsi en communication le glomérule et l'élément excrétoire. L'allongement progressif du tube sécréteur accentue sa courbure initiale et entraîne la formation du *tube contourné proximal*, de l'*anse de Henlé* et du *tube contourné distal* (Fig. 16.6E, F). Ainsi, le rein se développe à partir de deux origines : le blastème métanéphrogène, qui donne naissance aux unités sécrétoires, et le bourgeon urétéral, qui donne naissance aux canaux collecteurs.

Les néphrons se forment jusqu'à la naissance. Ils sont alors au nombre de 1 million dans chaque rein. La production d'urine débute tôt au cours de la gestation, dès la différenciation des capillaires glomérulaires, qui commence à la 10e semaine. À la naissance, les reins ont un aspect lobulé. Au cours de l'enfance, la lobulation disparaît du fait de la croissance en taille des néphrons. En revanche, il n'y a plus d'augmentation de leur nombre.

Régulation moléculaire du développement du rein

Comme pour les autres organes, le développement du rein est sous l'influence d'interactions épithéliomésenchymateuses. Ainsi, l'épithélium du bourgeon urétéral, mésonéphrotique, interagit avec le mésenchyme du blastème métanéphrogène (Fig. 16.7). Le mésenchyme exprime le facteur de transcription *WT1*, qui rend le bourgeon urétéral apte à répondre à l'induction par ce facteur. *WT1* régule également la production par le mésenchyme du *GDNF* (*facteur neurotrophique dérivé de la glie, glial derived neurotrophic factor*)

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

et de l'*HGF* (*facteur de croissance des hépatocytes*, *hepatocyte growth factor*, encore appelé *scatter factor*). Ces protéines stimulent l'arborisation et la croissance des bourgeons urétéraux (Fig. 16.7A). Les *récepteurs tyrosine kinases*, RET pour GDNF et MET pour HGF, sont synthétisés par l'épithélium du bourgeon urétéral et gèrent les signaux entre les deux tissus. À leur tour, les bourgeons urétéraux induisent le mésenchyme par l'intermédiaire de *FGF2* (*facteur 2 de croissance fibroblastique*) et de BMP-*7BMP7* (*protéine 7 morphogénétique de l'os*) (Fig. 16.7A). Ces deux facteurs bloquent l'apoptose et stimulent la prolifération du mésenchyme métanéphrogène tout en maintenant la production de *WT1*. La transformation du mésenchyme en un épithélium formant le néphron est également médiée par les bourgeons urétéraux, à travers l'expression de *WNT9B* et *WNT6*, qui entraînent la surexpression des gènes *PAX2* et *WNT4* dans le mésenchyme du métanéphros. *PAX2* provoque la condensation du mésenchyme dans la phase initiale de la formation des tubes, tandis que *WNT4* induit l'épithélialisation du mésenchyme condensé pour former les tubes (Fig. 16.7B). Ces interactions provoquent des modifications de la matrice extracellulaire. Ainsi, la *fibronectine*, le *collagène I* et le *collagène III* sont remplacés par la *laminine* et le *collagène IV*, qui sont spécifiques des lames basales épithéliales (Fig. 16.7B). De plus, on observe la synthèse des molécules d'adhésion cellulaire *syndécan* et *E-cadhérine*, essentielles pour la transformation du mésenchyme en épithélium.

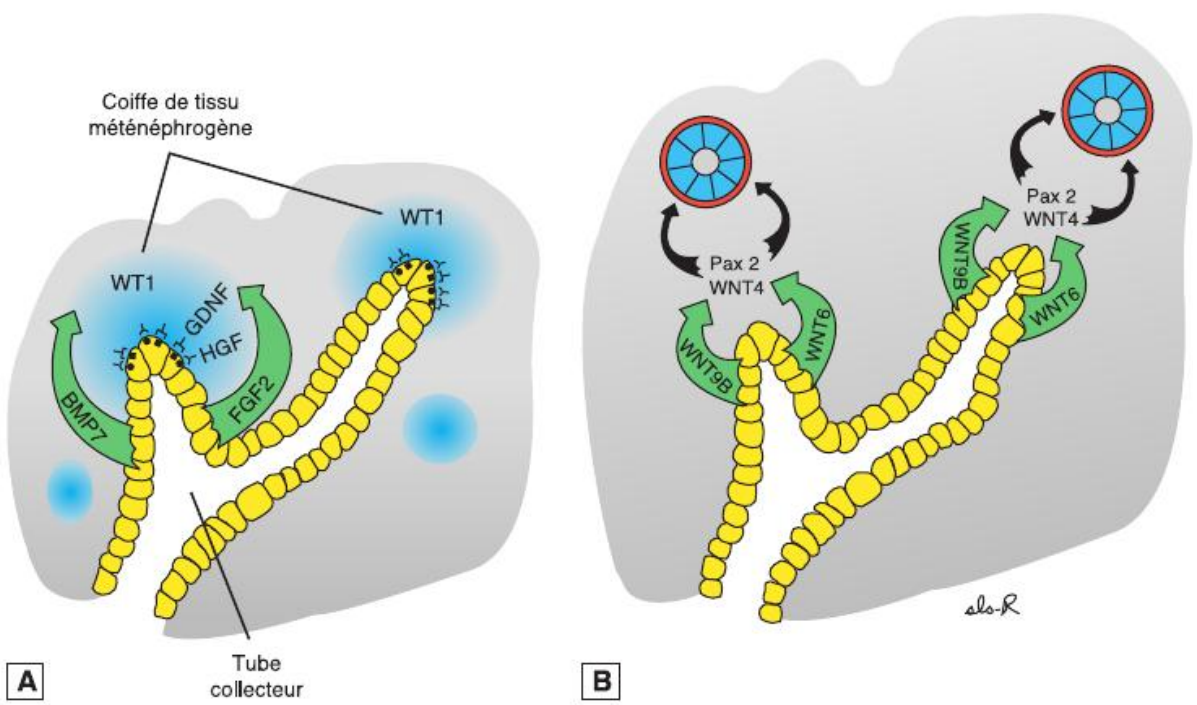


Figure 16.7 / Gènes intervenant dans la différenciation du rein. **A.** *WT1*, exprimé dans le mésenchyme, rend ce tissu apte à répondre à l'induction venant du bourgeon urétéral. GDNF et HGF, également sécrétés par le mésenchyme, interagissent par l'intermédiaire de leurs récepteurs RET et MET, situés dans l'épithélium du bourgeon urétéral, afin de stimuler la croissance du bourgeon et de maintenir les interactions. Les facteurs de croissance FGF2 et BMP7 stimulent la prolifération du mésenchyme et entretiennent l'expression de *WT1*. **B.** WNT9B et WNT6 sécrétés par les branches de division du diverticule urétéral stimulent l'expression de *PAX2* et *WNT4* dans le mésenchyme environnant. À leur tour, ces gènes entraînent l'épithélialisation du mésenchyme (*PAX2*) pour former les tubules du néphron (*WNT4*). Il y a aussi des changements de la matrice extracellulaire, de manière telle que la lame basale des cellules épithéliales (en orange) est constituée de laminine et de collagène de type IV.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Applications cliniques

Tumeurs congénitales, dysplasies et malformations rénales

La *tumeur de Wilms* est un cancer du rein de l'enfant se manifestant habituellement vers l'âge de 5 ans mais pouvant apparaître chez le fœtus. Elle est due à des mutations dans le gène *WT1* sur 11p13. Elle peut être associée à d'autres malformations, comme le *syndrome WAGR*, associant tumeur de *W*ilms, *a*niridie, *g*onadoblastome et *r*etard mental. La variété des déficits observés s'explique par une microdélétion sur le chromosome 11 qui inclut à la fois le gène *PAX6* (aniridie) et le gène *WT1* situés à 700 kb l'un de l'autre. De même, le *syndrome de Denys Drash*, associe insuffisance rénale, pseudo-hermaphrodisme et tumeur de Wilms.

Les *dysplasies* et *agénésies rénales* correspondent à un spectre de malformations sévères qui constituent les premières causes de dialyse et de transplantation rénale dans les premières années de la vie. La *dysplasie multikystique* en est une des formes représentatives. Les tubes rénaux sont entourés de cellules indifférenciées. En conséquence, il n'y a pas de développement des néphrons, ni de division du bourgeon urétéral, ce qui conduit à l'absence de formation des canaux excréteurs. Il peut en résulter une involution du rein et une *agénésie rénale*. L'agénésie rénale peut également être due à l'absence d'interaction entre le mésoblaste métanéphrogène et le bourgeon urétéral. Normalement, durant cette interaction, le *GDNF* produit par le mésoblaste métanéphrogène entraîne la croissance et la ramification du bourgeon urétéral. Donc, des mutations des gènes qui régulent les signaux émis lors de l'expression de *GDNF* peuvent entraîner une agénésie rénale. C'est le cas du gène *SALL-1*, responsable du syndrome de Townes-Brock, de *PAX2*, responsable du syndrome associant colobome et anomalie rénale, et de *EYA1*, qui provoque un syndrome branchio-oto-rénal. La fréquence de l'agénésie rénale bilatérale est de 1 pour 10 000 naissances. Elle entraîne une insuffisance rénale. L'enfant se présente avec un *syndrome de Potter* caractérisé par une anurie, un oligoamnios et une hypoplasie pulmonaire liée à l'oligoamnios. Dans 85 % des cas, il s'y associe des anomalies génitales (absence ou malformation du vagin et de l'utérus, ou des vésicules séminales et du canal déférent). Il peut y avoir aussi d'autres anomalies (malformations cardiaques, malformations trachéales, atrésie duodénale, fentes labiales et division palatine, malformations cérébrales). En raison de l'oligamnios, la cavité utérine est comprimée, ce qui provoque un aspect caractéristique du fœtus, en particulier une face aplatie (faciès de Potter) et un pied bot.

Le *rein polykystique congénital* (Fig. 16.8) est caractérisé par la présence de kystes, en nombre variable, envahissant le parenchyme rénal. La malformation peut être transmise sous forme autosomique récessive ou autosomique dominante, ou encore résulter d'autres facteurs. La *polykystose rénale type récessif* (1 sur 5 000 naissances) est une pathologie évolutive dans laquelle des kystes se forment à partir des canaux collecteurs. Les reins deviennent très volumineux, avec une insuffisance rénale qui se développe durant l'enfance. Dans la *polykystose forme dominante*, les kystes se forment à partir de tous les segments du néphron et ne produisent pas d'insuffisance rénale avant l'âge adulte. La forme dominante est plus courante (1 sur 500 à 1 000 naissances), mais moins évolutive que la forme récessive. Ces anomalies font partie d'un ensemble de pathologies récemment identifiées, les *ciliopathies* dues à des mutations de gènes

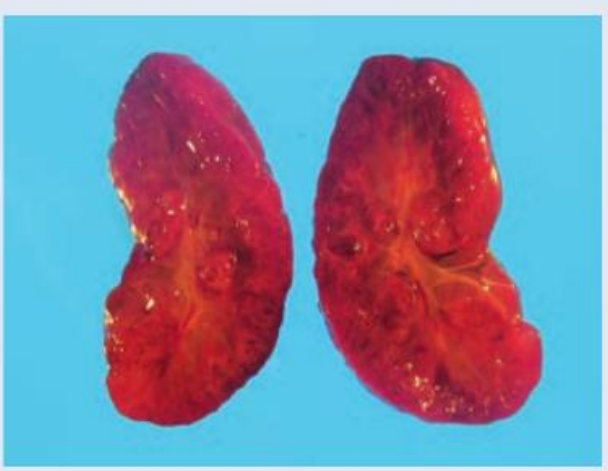


Figure 16.8 / Aspect extérieur d'un rein polykystique fœtal montrant les nombreux kystes caractéristiques de la pathologie.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

codant pour des protéines impliquées dans les fonctions ciliaires. Ces anomalies incluent le *syndrome de Bardet-Biedl*, caractérisé par des kystes rénaux, une obésité, un retard mental et des anomalies des membres, et le *syndrome de Meckel-Gruber*, caractérisé par des kystes, une hydrocéphalie, une microphtalmie, une fente palatine, une absence de tractus olfactif et une polydactylie. Les cils étant présents au cours du développement dans de très nombreux types cellulaires et tissus, divers organes peuvent être concernés par ces ciliopathies.

L'uretère double, total ou partiel (Fig. 16.9), provient de la division précoce du bourgeon urétéral. Le blastème métanéphrogène peut se diviser à son tour en deux parties distinctes ayant chacune son bassinet et son uretère. Il est plus fréquent toutefois, en raison de l'intrication des tubes collecteurs, que les deux parties possèdent un certain nombre de lobes en commun. Dans de rares cas, tandis que l'un des uretères s'abouche dans la vessie, l'autre est ectopique et s'ouvre dans le vagin, l'urètre ou le vestibule (Fig. 16.9C). L'explication embryologique de ces abouchements ectopiques est le développement de deux bourgeons urétéraux à partir du canal mésonéphrotique. Un de ces bourgeons a habituellement une situation normale, tandis que le bourgeon anormal se déplace vers le bas avec le canal mésonéphrotique, ce qui explique son abouchement bas dans la vessie, l'urètre, le vagin ou la région épididymaire.

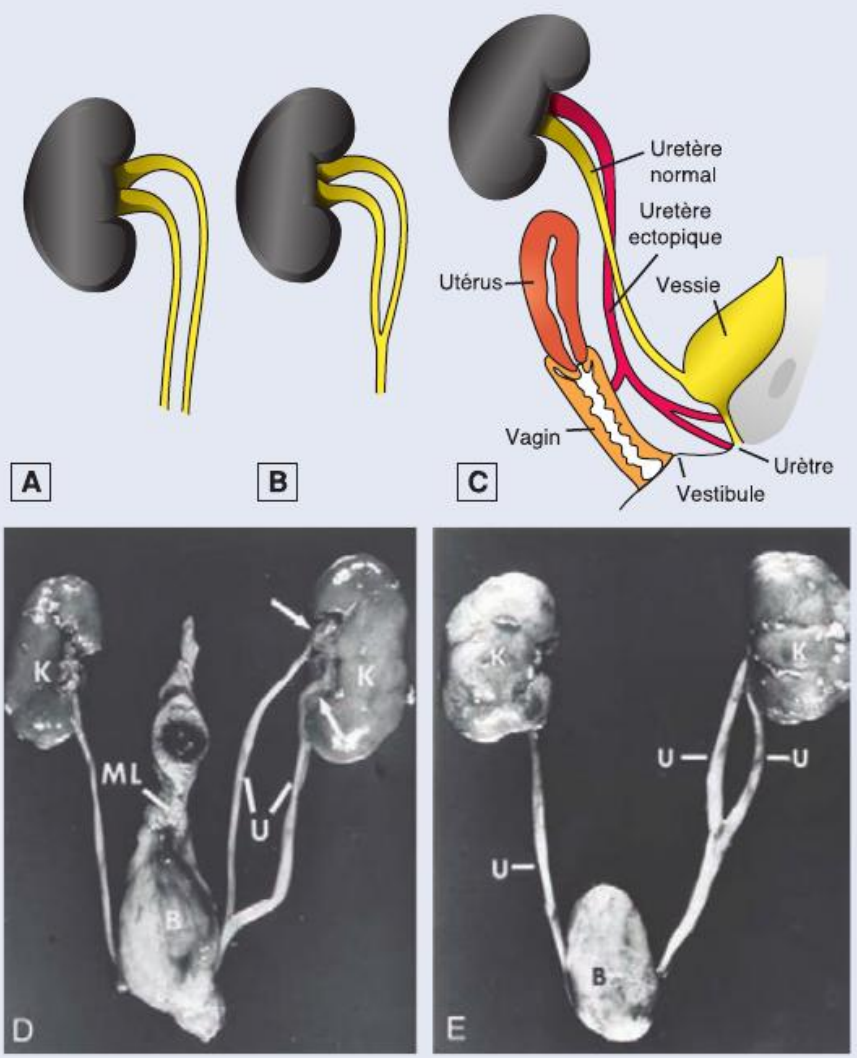


Figure 16.9 / A et B. Uretère double et uretère bifide. **C.** Différents abouchements anormaux possibles de l'uretère dans le vagin, l'urètre, le vestibule. **D et E.** Microphotographies de duplications complète et partielle de l'uretère (U). Flèches : duplication hilaire ; B : vessie ; K : reins ; ML : ligament ombilical médian.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Situation du rein

Le métanéphros, primitivement situé dans la région pelvienne, se positionne ensuite dans l'abdomen. On pense que cette *ascension du rein* est en fait due à une diminution de la courbure du corps et à la croissance des régions lombaire et sacrée (Fig. 16.10). Dans le pelvis, le métanéphros reçoit sa vascularisation artérielle d'une branche pelvienne de l'aorte. Au cours de son ascension vers l'étage abdominal, sa vascularisation sera assurée par des branches de plus en plus hautes de l'aorte. Les vaisseaux sous-jacents dégénèrent habituellement, mais certains peuvent persister.

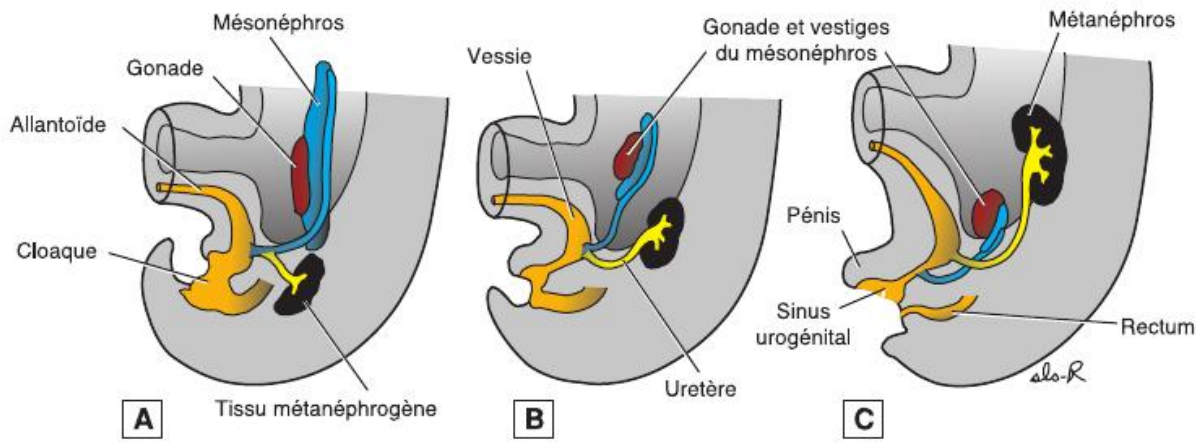


Figure 16.10 / **A-C.** Ascension du rein. Remarquer le déplacement respectif du mésonéphros et du métanéphros. Le mésonéphros disparaît presque entièrement, à l'exception de quelques vestiges en rapport étroit avec la gonade. Dans les deux sexes, il existe une descente de la gonade à partir de sa position initiale.

Applications cliniques

Anomalies de position du rein

Au cours de leur ascension, les reins passent au niveau de la fourche artérielle des artères ombilicales. Il peut arriver qu'un rein n'effectue pas sa migration. Il demeure alors dans le pelvis au voisinage de l'artère iliaque primitive : il s'agit de l'*ectopie pelvienne du rein* (Fig. 16.11A). Parfois, les deux reins, comprimés l'un contre l'autre au cours de leur passage dans la fourche artérielle, peuvent fusionner par leurs pôles inférieurs. Il en résulte un *rein en fer à cheval* (Fig. 16.11B, C). Le rein en fer à cheval se trouve habituellement en position lombaire basse, car la racine de l'artère mésentérique inférieure empêche son ascension (Fig. 16.11B). Les uretères naissent à la face antérieure de ce rein et passent en avant de l'isthme. La fréquence du rein en fer à cheval est de 1 cas sur 600 naissances.

Les *artères rénales surnuméraires*, variations anatomiques fréquentes, représentent la persistance de vaisseaux embryonnaires apparus lors de la migration ascendante du rein. Elles naissent habituellement directement de l'aorte et se rendent au pôle supérieur ou au pôle inférieur du rein.

www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

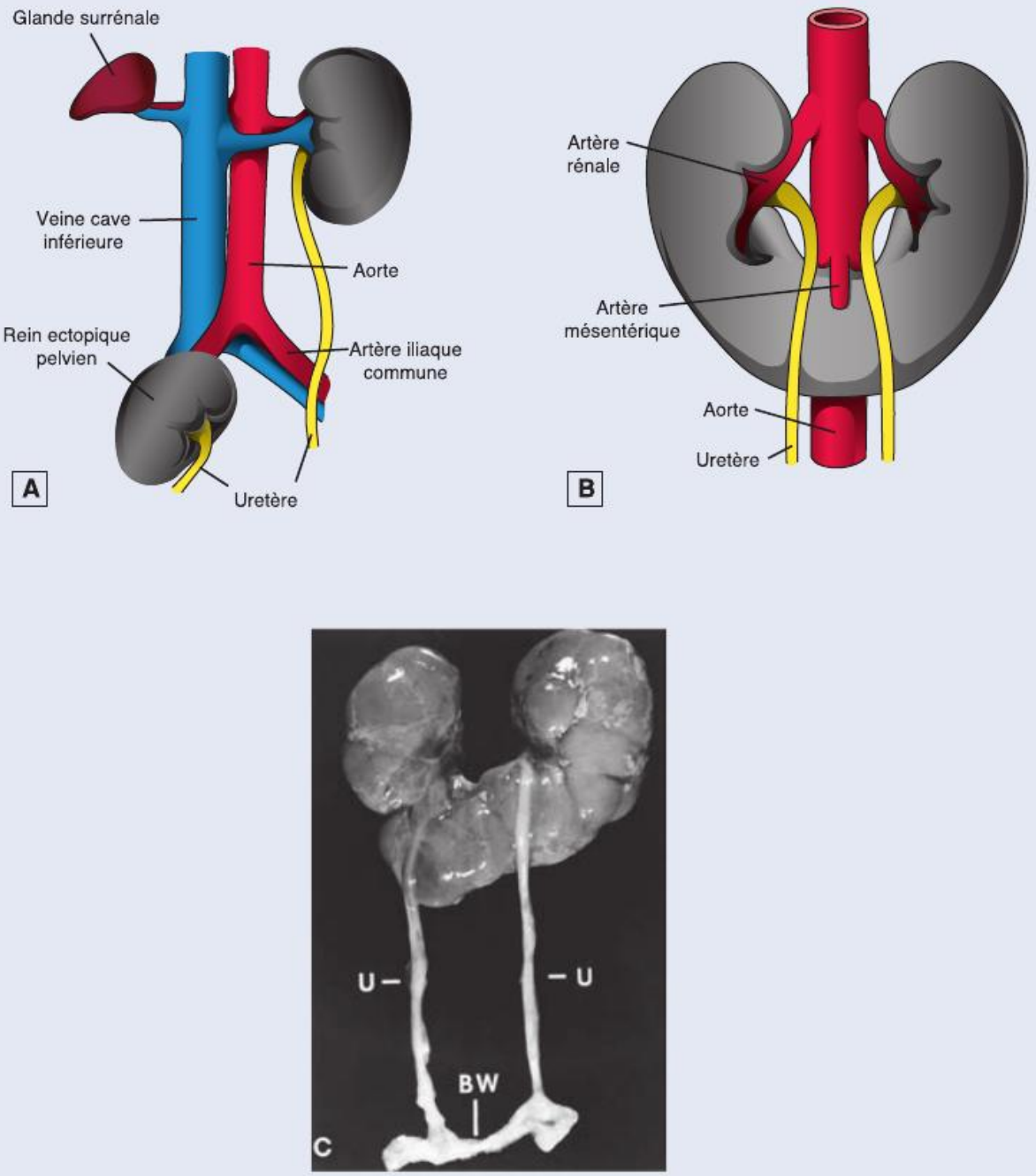


Figure 16.11 / **A.** Ectopie pelvienne unilatérale du rein. Remarquer la position de la surrénale du côté de l'anomalie. **B et C.** Rein en fer à cheval. Remarquer la position de l'artère mésentérique inférieure. BW : paroi vésicale. U : uretères.

● Fonction du rein fœtal

Le métanéphros, ou rein définitif, devient fonctionnel vers la 12e semaine du développement. L'urine est déversée dans la cavité amniotique et se mélange avec le liquide amniotique. Par la suite, ce liquide est avalé par le fœtus et recyclé à travers l'appareil urinaire. Durant la vie fœtale, les reins ne sont pas responsables des fonctions d'épuration, qui sont assurées par le placenta.

● Vessie et urètre

De la 4e à la 7e semaine du développement, le *cloaque* se divise en une partie postérieure, le *canal anorectal*, et une partie antérieure, le *sinus urogénital primitif* (Fig. 16.12) (voir chapitre 15,

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

p. 292). Cette division est due au *septum urorectal*, une lame de mésoderme qui s'interpose entre le sinus urogénital primitif et l'intestin postérieur. L'extrémité du septum constitue le *noyau fibreux central du périnée*, *site d'insertion de plusieurs muscles périnéaux* (Fig. 16.12C).

On distingue au niveau du sinus urogénital primitif trois territoires :

- à la partie haute, la *vessie* qui correspond au territoire le plus important (Fig. 16.13A). Au début, la vessie se prolonge par l'allantoïde mais lorsque sa lumière disparaît, un mince cordon fibreux, l'*ouraque*, remplace l'allantoïde, reliant le sommet de la vessie à l'ombilic (Fig. 16.13B). Chez l'adulte, le reliquat de l'ouraque constitue le *ligament ombilical médian* ;
- au-dessous, la *portion pelvienne du sinus urogénital* qui constitue un canal étroit. Il donnera naissance, dans le sexe masculin, à l'*urètre prostatique* et à l'*urètre membraneux* ;
- à la partie basse, la *partie pénienne* du sinus urogénital (sinus urogénital définitif), aplatie dans le sens transversal. Lorsque le tubercule génital se développe, cette partie du sinus sera poussée en position ventrale (Fig. 16.13A). Le développement ultérieur du sinus urogénital définitif est très différent dans les deux sexes.

Au cours de la division du cloaque en sinus urogénital primitif et canal anorectal, la partie caudale des canaux mésonéphrotiques (canaux de Wolff) est incorporée progressivement dans la paroi de la vessie (Fig. 16.14). Ainsi, les uretères, qui sont initialement une évagination des canaux mésonéphrotiques, s'abouchent en définitive séparément dans la vessie (Fig. 16.14B). Par suite de l'ascension du rein, les orifices urétéraux se déplacent en direction crâniale, tandis que les canaux mésonéphrotiques se rapprochent l'un de l'autre près de leur abouchement dans l'urètre prostatique et deviennent, dans le sexe masculin, les *canaux éjaculateurs* (Fig. 16.14C, D). Puisque les canaux mésonéphrotiques et les uretères sont tous deux d'origine mésoblastique, la portion de la muqueuse vésicale qui provient de l'incorporation de ces canaux, c'est-à-dire le *trigone vésical*, est d'origine mésoblastique. Mais au cours du développement ultérieur l'épithélium mésoblastique du trigone est remplacé par un épithélium d'origine entoblastique si bien qu'en définitive, tout le revêtement interne de la vessie sera constitué par un épithélium d'origine entoblastique.

Dans les deux sexes, l'*urètre* est tapissé d'un épithélium d'origine entoblastique. Ses parois conjonctives et musculaires lisses sont d'origine mésoblastique. À la fin du 3e mois, l'épithélium de la portion crâniale de l'urètre commence à proliférer et forme un certain nombre de bourgeons, qui pénètrent dans le mésenchyme avoisinant.

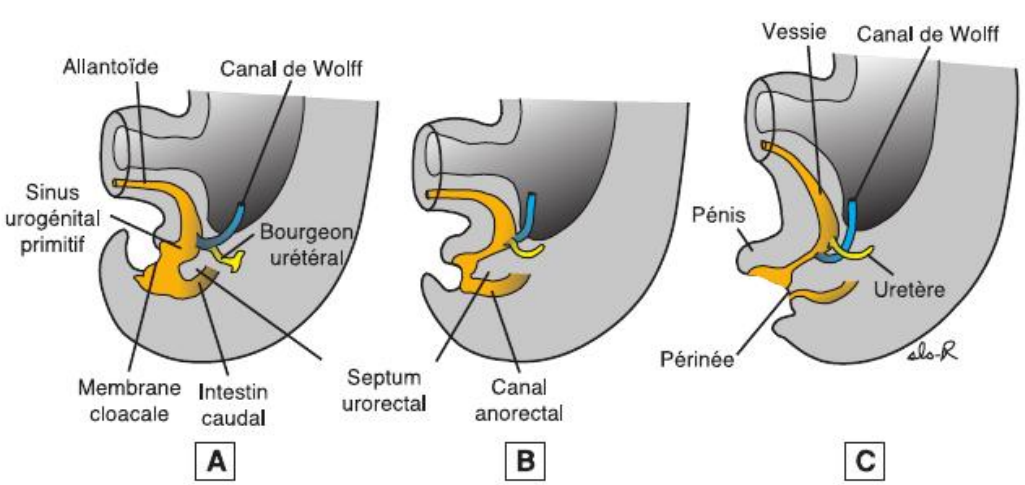


Figure 16.12 / Division du cloaque en sinus urogénital primitif et canal anorectal. Remarquer l'incorporation progressive du canal de Wolff dans la paroi du sinus urogénital, entraînant l'abouchement séparé des uretères. **A.** Début de la 5e semaine. **B.** 7e semaine. **C.** 8e semaine.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Chez l'homme, ces bourgeons vont former la *prostate* (Fig. 16.13B), tandis que chez la femme, ils donnent naissance aux *glandes urétrales* et *para-urétrales*.

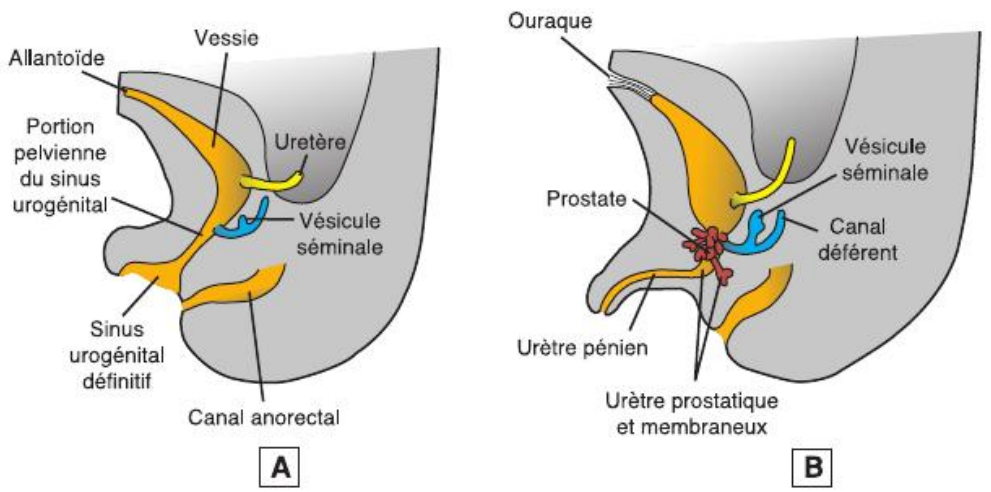


Figure 16.13 / A. Développement de la vessie et des autres portions du sinus urogénital à partir du sinus urogénital primitif. **B.** Dans le sexe masculin, le sinus urogénital donne l'urètre prostatique, membraneux et pénien. La prostate se forme à partir d'un bourgeonnement de l'urètre, les vésicules séminales proviennent d'un bourgeonnement du canal déférent.

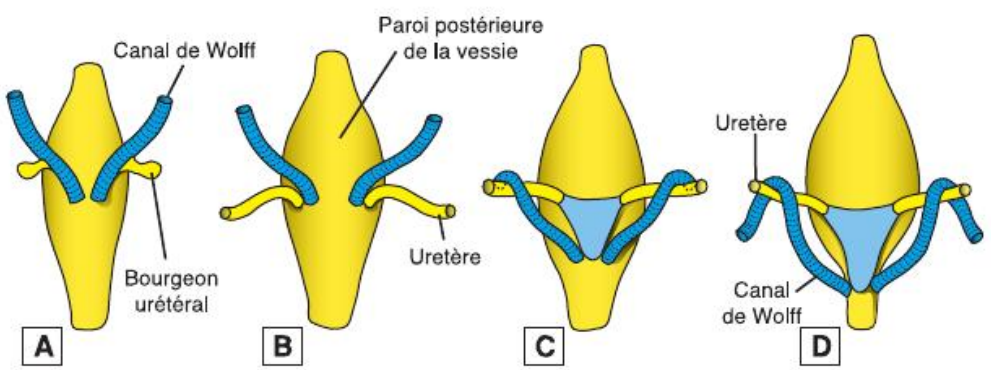


Figure 16.14 / Vue dorsale de la vessie montrant les rapports de l'uretère et du canal de Wolff au cours du développement. Initialement, l'uretère se forme à partir d'un bourgeon wolffien (**A**). Par la suite, il s'abouche séparément dans la vessie (**B-D**). Remarquer le trigone vésical formé par incorporation des canaux de Wolff (**C et D**).

Applications cliniques

Malformations de la vessie

Lorsque la lumière de la portion intra-embryonnaire de l'allantoïde persiste sur toute sa longueur, l'urine s'écoule par l'ombilic (Fig. 16.15A) : cette malformation est appelée *fistule de l'ouraque*. Si le défaut d'oblitération est localisé à un segment de l'ouraque, une dilatation kystique se constitue par accumulation des sécrétions pariétales : c'est le *kyste de l'ouraque* (Fig. 16.15B). Lorsque la lumière persiste à la partie supérieure, la malformation constitue un *sinus de l'ouraque*. Ce sinus est habituellement connecté à la vessie (Fig. 16.15C).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

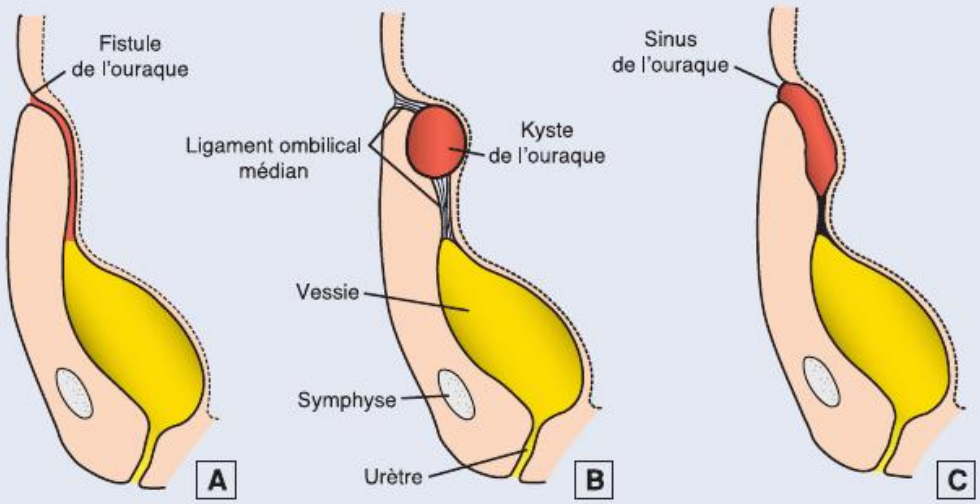


Figure 16.15 / **A.** Fistule de l'ouraque. **B.** Kyste de l'ouraque. **C.** Sinus de l'ouraque. Ce sinus peut être ou non en communication ouverte avec la vessie.

Exstrophie vésicale

Il s'agit d'un défaut de développement de la paroi ventrale de la vessie (Fig. 16.16A). La muqueuse vésicale est exposée à l'extérieur. Un épispadias (voir Fig. 16.34) est constamment associé. La malformation s'étend vers le bas jusqu'à la face dorsale de la verge et vers le haut jusqu'à l'ombilic. L'*exstrophie vésicale* est probablement due à une absence de positionnement du mésoblaste de la partie latérale de la paroi abdominale vers la ligne médiane dans la région pelvienne (voir chapitre 7, p. 116). Cette malformation est rare (2 cas sur 10 000 naissances).

Exstrophie cloacale

Elle représente la forme la plus sévère du même processus (Fig. 16.16B), dans lequel le développement et la fermeture de la paroi abdominale sont perturbés de manière plus importante que dans l'exstrophie vésicale (voir chapitre 7, p. 116). En plus de la perturbation de la constitution de la paroi abdominale, le développement du septum urorectal est altéré. La malformation associe alors une exstrophie vésicale, des malformations du canal anal et une imperforation anale (voir chapitre 15, p. 293). De plus, en raison de l'absence de fusion des zones latérales des parois, les replis génitaux restent espacés, conduisant à des anomalies des organes génitaux externes (Fig. 16.16B). La fréquence est de 1 cas sur 30 000 naissances.

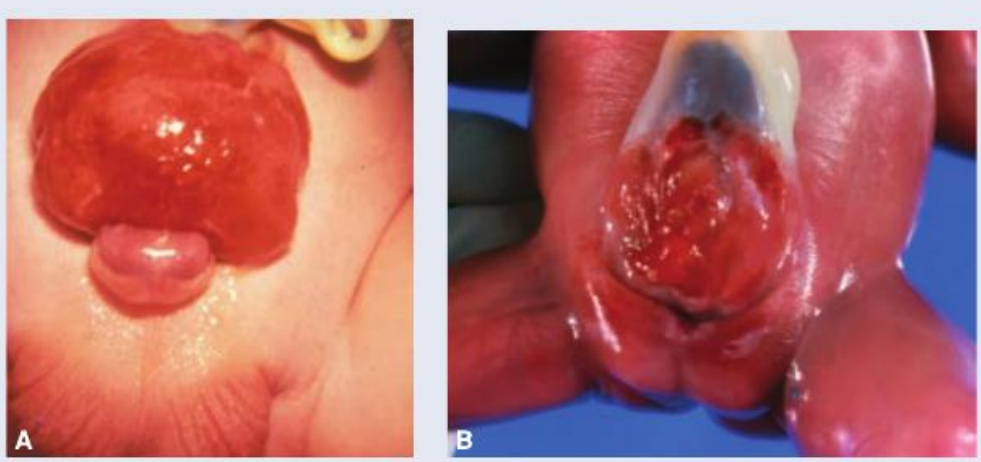


Figure 16.16 / **A.** Exstrophie vésicale. **B.** Exstrophie cloacale chez un nouveau-né.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

APPAREIL GÉNITAL

La différenciation sexuelle est un processus complexe auquel participent de nombreux gènes, y compris des gènes situés sur des autosomes. La clé du dimorphisme sexuel est le chromosome Y sur lequel est situé le gène déterminant le testicule, appelé gène *SRY* (*sex-determining region on Y*) et situé sur son bras court (Yp11). La protéine produite par ce gène est un facteur de transcription initiant l'expression d'une cascade de gènes qui déterminent le devenir de l'appareil génital. La protéine SRY est le facteur déterminant le testicule (*testis-determining factor*). Sous son influence, le développement se fait dans le sens masculin. En son absence, le développement se fait dans le sens féminin.

● Gonades

Bien que le sexe de l'embryon soit déterminé génétiquement dès le moment de la fécondation, les gonades n'acquièrent pas leurs caractéristiques morphologiques masculines ou féminines avant la 7e semaine du développement.

Les gonades apparaissent chez l'embryon de 4 semaines sous forme d'une crête longitudinale bilatérale, la *crête génitale* (ou *crête gonadique*), située de chaque côté de la ligne médiane, entre le mésonéphros et le mésentère dorsal (Fig. 16.17). Cette crête est due à une prolifération de l'épithélium cœlomique et à une condensation du mésenchyme sous-jacent. Il n'y a pas de *cellules germinales* dans les crêtes génitales avant le début de la 6e semaine du développement.

Les *gonocytes primordiaux* (cellules germinales primordiales) apparaissent dans l'épiblaste à un stade précoce du développement (voir chapitre 2, p. 17), et migrent par la ligne primitive. Vers la 3e semaine, ils sont présents dans la paroi de la vésicule vitelline au voisinage de l'allantoïde (Fig. 16.18A). Durant la 4e semaine, ils migrent par des mouvements amoeboïdes, le long du mésentère dorsal de l'intestin postérieur, en direction des crêtes génitales (Fig. 16.18A, B). À la 5e semaine, les cellules germinales primordiales pénètrent dans les gonades primitives et colonisent les crêtes génitales au cours de la 6e semaine. Si elles ne peuvent atteindre les crêtes génitales, les gonades ne peuvent se développer. Il apparaît donc que les cellules germinales ont une influence inductrice sur la transformation de la gonade primitive en ovaire ou testicule.

Peu avant et pendant l'arrivée des gonocytes primordiaux dans la crête génitale, l'épithélium cœlomique prolifère activement et envahit le mésenchyme sous-jacent. Les cellules épithéliales

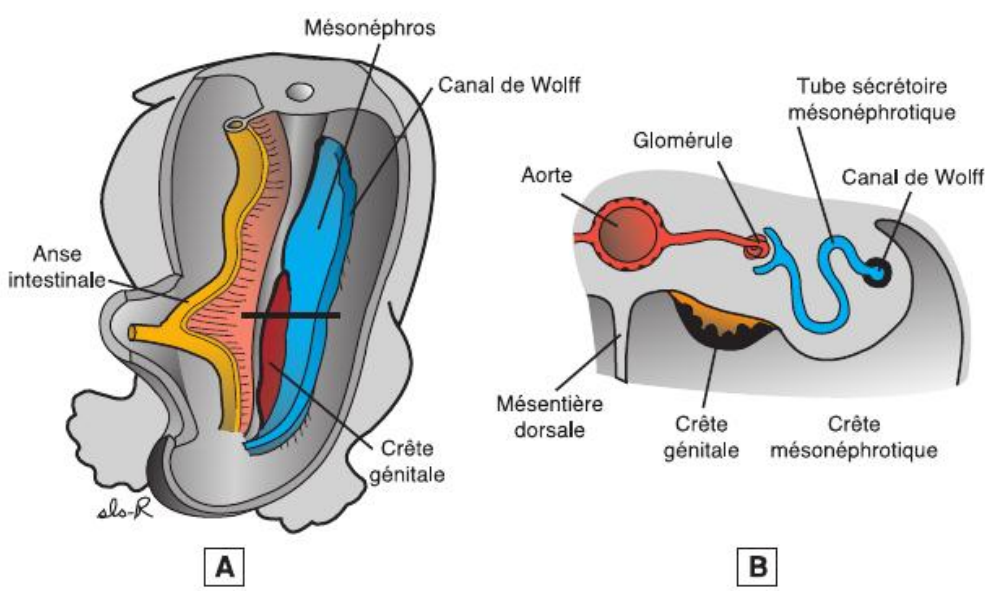


Figure 16.17 / A. Rapports de la crête génitale et du mésonéphros à la 5e semaine. Remarquer la situation du canal de Wolff. **B.** Coupe transversale intéressant le mésonéphros et la crête génitale au niveau indiqué en **A**.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

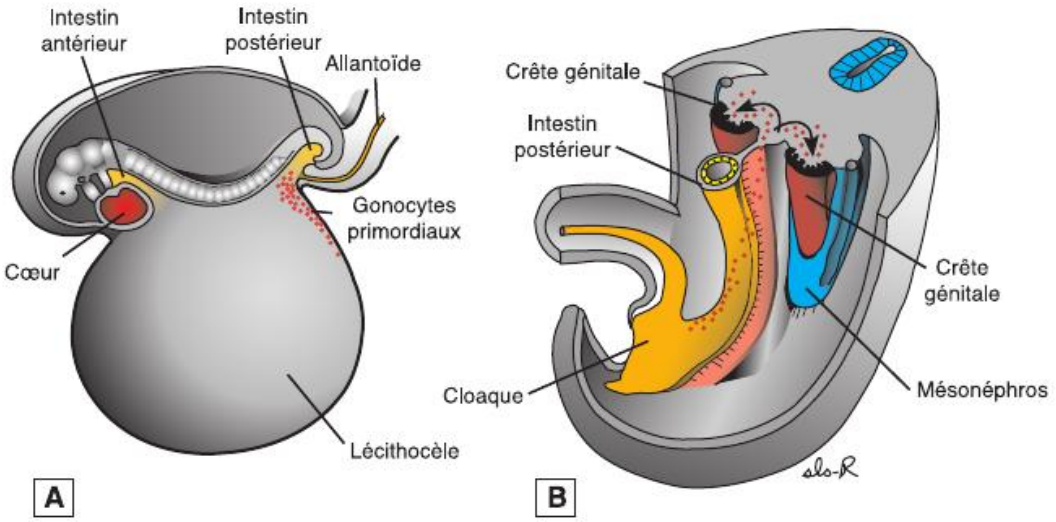


Figure 16.18 / A. Schéma montrant les gonocytes dans la paroi du lécithocèle, près de l'abouchement de l'allantoïde, chez un embryon de 3 semaines. **B.** Dessin représentant la migration des gonocytes le long de la paroi de l'intestin postérieur et du mésentère dorsal en direction de la crête génitale.

se multiplient pour former un certain nombre de cordons de forme irrégulière, les *cordons sexuels primitifs* (Fig. 16.19). Dans les deux sexes, ces cordons restent en connexion avec la surface épithéliale et, à ce stade du développement, il est impossible de distinguer la gonade mâle de la gonade femelle : c'est le stade de *gonade indifférenciée*.

Testicule

Si l'embryon est génétiquement mâle, les cellules germinales primordiales ont une formule chromosomique XY. Sous l'influence du gène *SRY* situé sur le chromosome Y et qui code le facteur déterminant le testicule, les cordons sexuels primitifs continuent à proliférer et envahissent la zone médullaire de la glande. Ils forment ainsi une série de cordons cellulaires bien distincts, les *cordons testiculaires*, ou *cordons médullaires* (Fig. 16.20A et 16.21).

Vers le hile de la glande, ces cordons se résolvent en un réseau qui donnera naissance plus tard aux canalicules du *rete testis* (Fig. 16.20A, B). Par la suite, les cordons testiculaires perdent leurs connexions avec l'épithélium superficiel. Ils en sont séparés par l'*albuginée*, une tunique dense de fibres conjonctives qui entoure le testicule (Fig. 16.20).

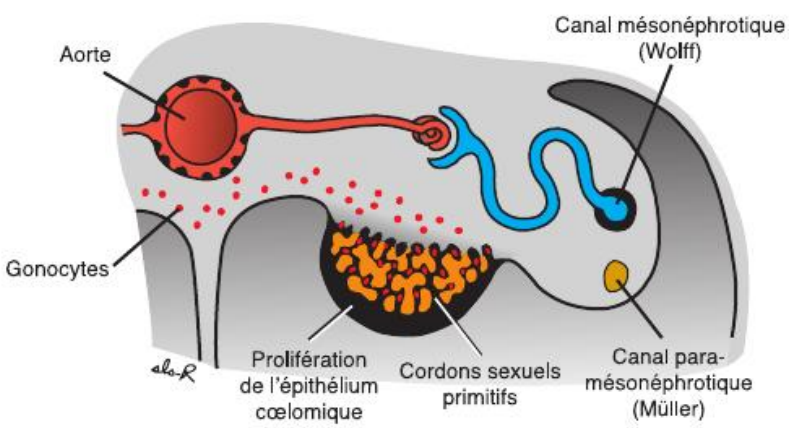


Figure 16.19 / Coupe transversale schématique passant par la région lombaire d'un embryon de 6 semaines, montrant la gonade indifférenciée avec les cordons sexuels primitifs et les conduits génitaux indifférenciés. On voit quelques gonocytes entourés de cellules des cordons sexuels primitifs.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

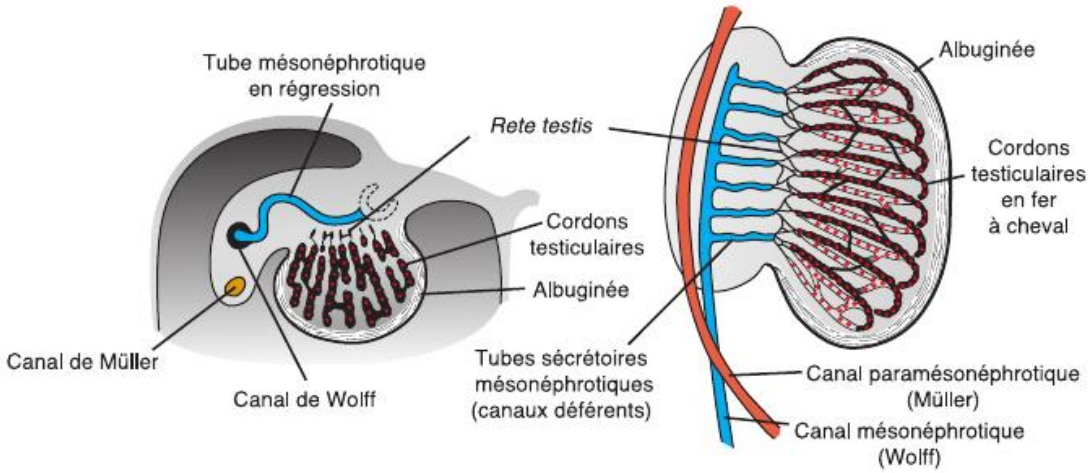


Figure 16.20 / A. Coupe transversale de testicule à la 8e semaine du développement. Remarquer l'albuginée, les cordons testiculaires, le *rete testis* et les gonocytes primordiaux. Le glomérule et la capsule de Bowman des tubes mésonéphrotiques sont en régression. **B.** Représentation schématique du testicule et des conduits génitaux au cours du 4e mois. Les cordons testiculaires en forme de fer à cheval sont en continuité avec le *rete testis*. Remarquer les canaux efférents (tubes mésonéphrotiques) qui s'abouchent dans le canal mésonéphrotique.

Durant le 4e mois, les cordons testiculaires ont un aspect en fer à cheval, dont les extrémités sont en continuité avec les cordons cellulaires du *rete testis* (Fig. 16.20B). Ces cordons testiculaires sont alors constitués de gonocytes et des *cellules de Sertoli*, qui proviennent de l'épithélium de surface de la glande.

Les *cellules interstitielles* (*cellules de Leydig*) se développent aux dépens du mésenchyme situé entre les cordons testiculaires ; elles commencent leur développement peu après la différenciation des cordons testiculaires. Vers la 8e semaine, les cellules de Leydig débutent la production de *testostérone*, et le testicule devient alors capable d'influencer la différenciation des voies génitales et des organes génitaux externes.

Les cordons restent pleins jusqu'à la puberté. À cette période, ils se creusent d'une lumière, formant ainsi les *tubes séminifères*. Une fois ceux-ci constitués, la lumière des tubes séminifères entre rapidement en continuité avec celle des canaux du *rete testis* qui, à son tour, va se prolonger par les *canaux efférents*. Ces derniers, qui proviennent des tubes sécrétoires mésonéphrotiques, pénètrent dans le *canal de Wolff*, qui constituera dans le sexe masculin le *canal épididymaire* et le *canal déférent* (Fig. 16.20B).

Ovaire

Lorsque l'embryon est génétiquement féminin, avec une formule chromosomique XX (donc sans chromosome Y), les cordons sexuels primitifs se fragmentent en amas cellulaires irréguliers (Fig. 16.21 et 16.22A). Ces amas, contenant des îlots de gonocytes primordiaux, sont situés dans la région médullaire de l'ovaire. Ils seront remplacés ensuite par un stroma vasculaire, qui constitue la *zone médullaire de l'ovaire* (Fig. 16.22).

Dans le sexe féminin, l'épithélium superficiel de la gonade, contrairement à celui de la gonade mâle, reste épais et continu à proliférer. Vers la 7e semaine, il donne ainsi naissance à une seconde génération de cordons, les *cordons sexuels corticaux*, qui pénètrent dans le mésenchyme sous-jacent mais sans s'éloigner de la surface de la glande (Fig. 16.22A). À partir du 3e mois, ces cordons sont fragmentés en amas cellulaires isolés. Les cellules de ces amas continuent à proliférer et commencent à entourer chaque ovogonie par une couche de cellules originaires de l'épithélium superficiel, les *cellules folliculaires*. Ensemble, les ovogonies et les cellules folliculaires constitueront les *follicules primordiaux* (Fig. 16.22B, voir chapitre 2, p. 32).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

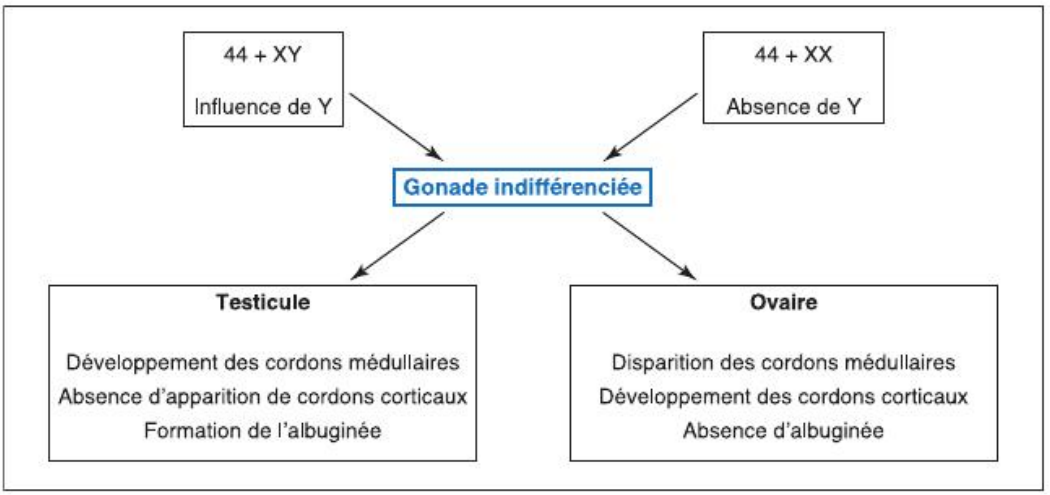


Figure 16.21 / Influence des gonocytes primordiaux sur l'évolution de la gonade indifférenciée.

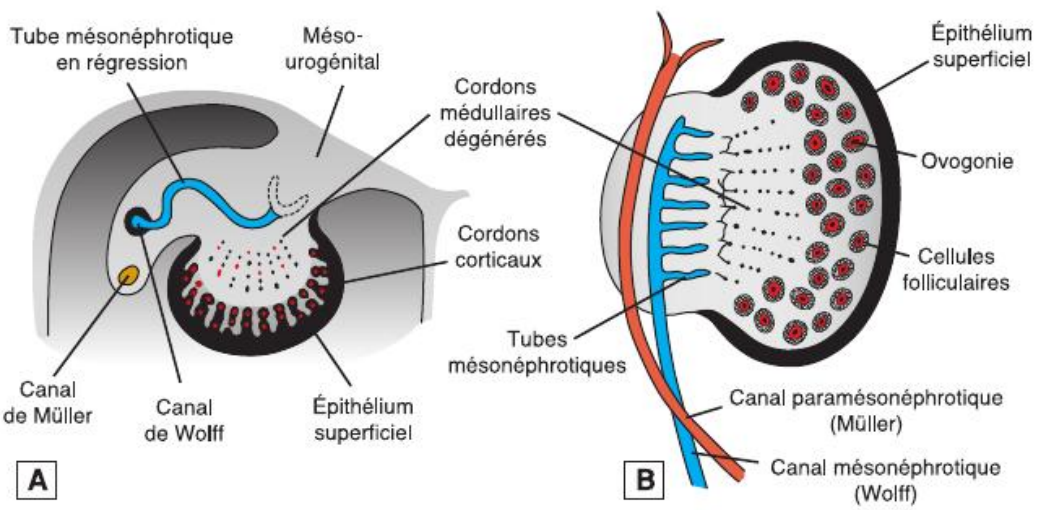


Figure 16.22 / **A.** Coupe transversale d'ovaire à la 7e semaine du développement, montrant la régression des cordons sexuels primitifs (médullaires) et la formation des cordons corticaux. **B.** Schéma de l'ovaire et des conduits génitaux au 5e mois du développement. Remarquer la régression des cordons médullaires. Les tubes mésonéphrotiques ne communiquent pas avec le reste. La zone corticale de l'ovaire contient des îlots d'ovogonies entourées de cellules folliculaires.

Ainsi peut-on affirmer que le sexe génétique de l'embryon est déterminé dès la fécondation. Il dépend du spermatozoïde porteur d'un chromosome X ou d'un chromosome Y. Si l'embryon est XX, les cordons médullaires de la gonade régressent et il se développe une deuxième génération de cordons corticaux (Fig. 16.21 et 16.22). Si l'embryon est XY, le testicule se développe à partir des cordons médullaires et il n'apparaît pas secondairement de cordons corticaux (Fig. 16.20 et 16.21).

Voies génitales

Stade indifférencié

Initialement, les embryons des deux sexes possèdent deux systèmes pairs de conduits génitaux : les *canaux de Wolff*, ou *canaux mésonéphrotiques*, et les *canaux de Müller*, ou *canaux paramésonéphrotiques* qui s'étendent du mésonéphros au cloaque. Le canal de Müller prend naissance sous forme d'une invagination longitudinale de l'épithélium cœlomique à la face antérolatérale de la crête

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

urogénitale (Fig. 16.23). Il s'ouvre par son extrémité crâniale dans la cavité cœlomique. De là, ce canal descend latéralement par rapport au canal de Wolff, puis le croise ventralement en direction médiale et caudale (Fig. 16.23), pour fusionner sur la ligne médiane avec son homologue du côté opposé. L'extrémité caudale pleine de ce canal commun (canal utérovaginal) continue à se développer en direction caudale, vers la paroi postérieure du *sinus urogénital* où elle détermine un petit renflement, le *tubercule de Müller* (Fig. 16.24A) ; les canaux de Wolff s'abouchent dans le sinus urogénital de part et d'autre de ce tubercule.

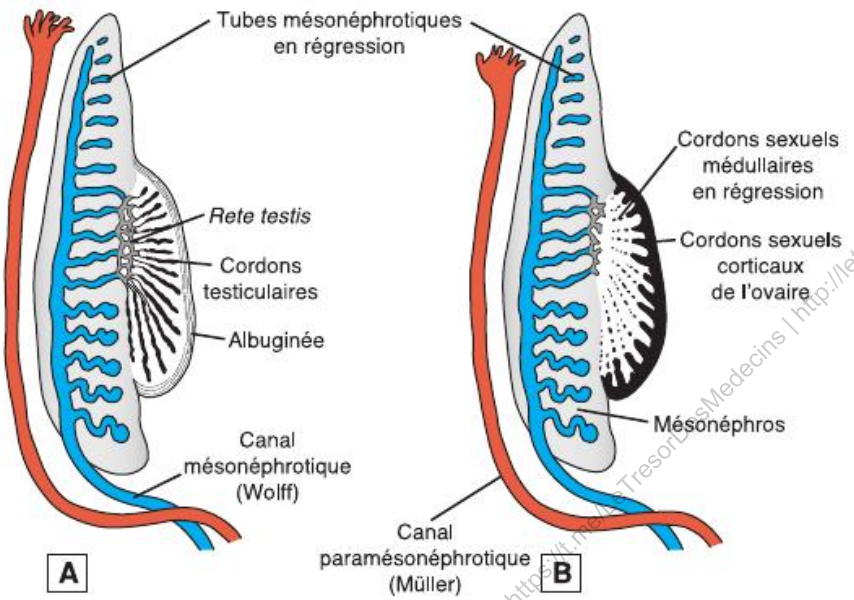


Figure 16.23 / Les voies génitales à la 6e semaine du développement. **A.** Dans le sexe masculin. **B.** Dans le sexe féminin. À cette date, les canaux de Wolff et de Müller sont présents dans les deux sexes. Remarquer les tubes excrétoires mésonéphrotiques et leurs rapports avec la gonade en voie de développement dans les deux sexes.

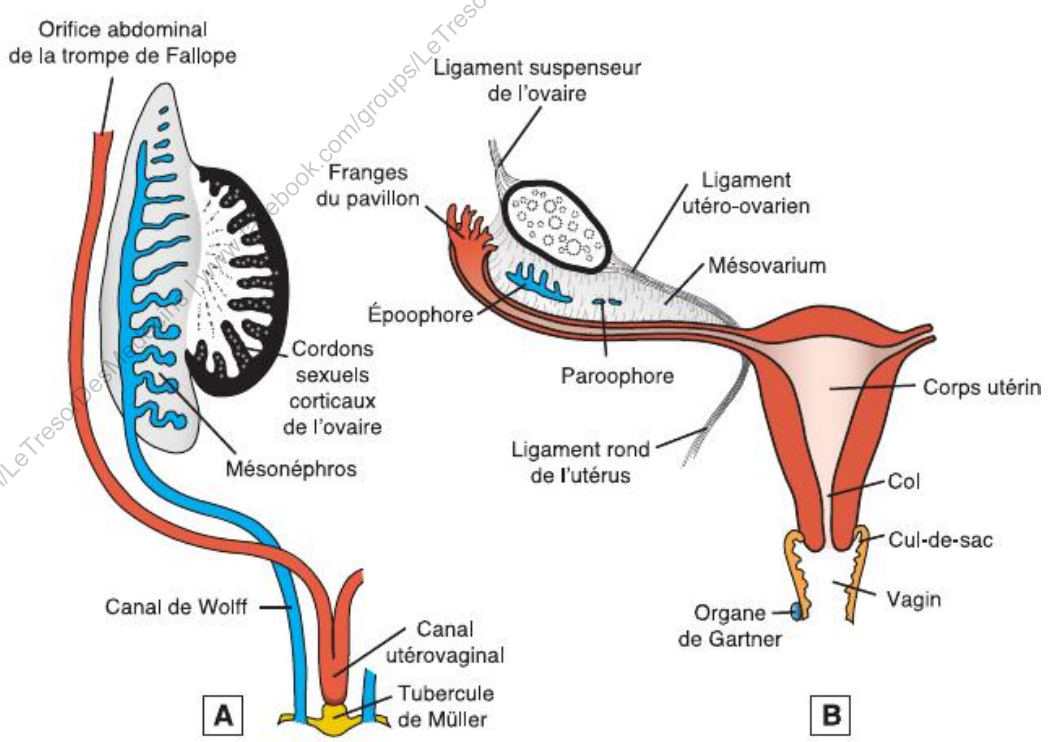


Figure 16.24 / **A.** Schéma des voies génitales féminines à la fin du 2e mois du développement. Remarquer le tubercule de Müller et la formation du canal utérovaginal. **B.** Les voies génitales après la descente de l'ovaire. Les seuls reliquats du mésonéphros sont l'époophore, le paroophore et l'organe de Gärtner. Remarquer le ligament suspenseur de l'ovaire, le ligament utéro-ovarien et le ligament rond de l'utérus.

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
www.facebook.com/LeTresorDesMedecins	www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins
https://t.me/LeTresorDesMedecins	http://letresordesmedecins.blogspot.com
www.facebook.com/LeTresorDesMedecins	www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins	https://t.me/LeTresorDesMedecins	http://letresordesmedecins.blogspot.com

Voies génitales masculines

Le développement des voies génitales dans le sexe masculin, à partir du système mésonéphrotique, est stimulé par la testostérone (Fig. 16.25). Une partie des canaux excréteurs initiaux, les *tubes épigénitaux* entrent en connexion avec les cordons cellulaires du *rete testis* pour former les *canaux efférents* du testicule (Fig. 16.26). Les tubes excréteurs mésonéphrotiques situés au voisinage du pôle caudal du testicule sont dits *tubes paragénitaux*. Ils n'entrent pas en connexion avec le *rete testis* (Fig. 16.26). Leurs vestiges constituent le *paradidyme* (NdT : ou organe de Giraldès masculin).

Exception faite de son extrémité toute crâniale, dite *appendix epididymis, ou hydatide pédiculée*, le canal de Wolff persiste pour constituer l'essentiel des *voies génitales* (Fig. 16.26). Immédiatement au-dessous de l'abouchement des canaux efférents, il s'allonge considérablement, décrit de nombreuses circonvolutions, qui vont former l'*épididyme*. De la queue de l'épididyme à l'émergence de la *vésicule séminale*, le canal de Wolff s'entoure d'une épaisse tunique musculaire et constitue le *canal déférent*. Au-delà de la vésicule séminale, il constitue le *canal éjaculateur*. Sous l'influence du facteur antimüllérien (appelé aussi *hormone antimüllérienne*) produit par les *cellules de Sertoli*, le canal de Müller disparaît complètement, exception faite de son extrémité toute crâniale, qui persiste et constitue l'*appendice testiculaire (hydatides essile)* (Fig. 16.25 et 16.26B).

Voies génitales féminines

En présence d'*œstrogènes* et en absence de testostérone et de facteur antimüllérien, les *canaux de Müller* se développent pour donner l'essentiel du tractus génital chez la femme (Fig. 16.25). Initialement, le canal de Müller peut être divisé en trois parties : une partie crâniale, verticale, qui s'ouvre dans la cavité cœlomique, une partie horizontale, qui croise le canal de Wolff et une partie caudale qui fusionne sur la ligne médiane avec son homologue du côté opposé (Fig. 16.24A). En raison de la descente des ovaires, les deux premières parties donneront la *trompe utérine* de chaque côté (Fig. 16.24B). Les deux parties caudales fusionnées forment le *canal utérovaginal*. Lorsque les canaux de Müller se rejoignent

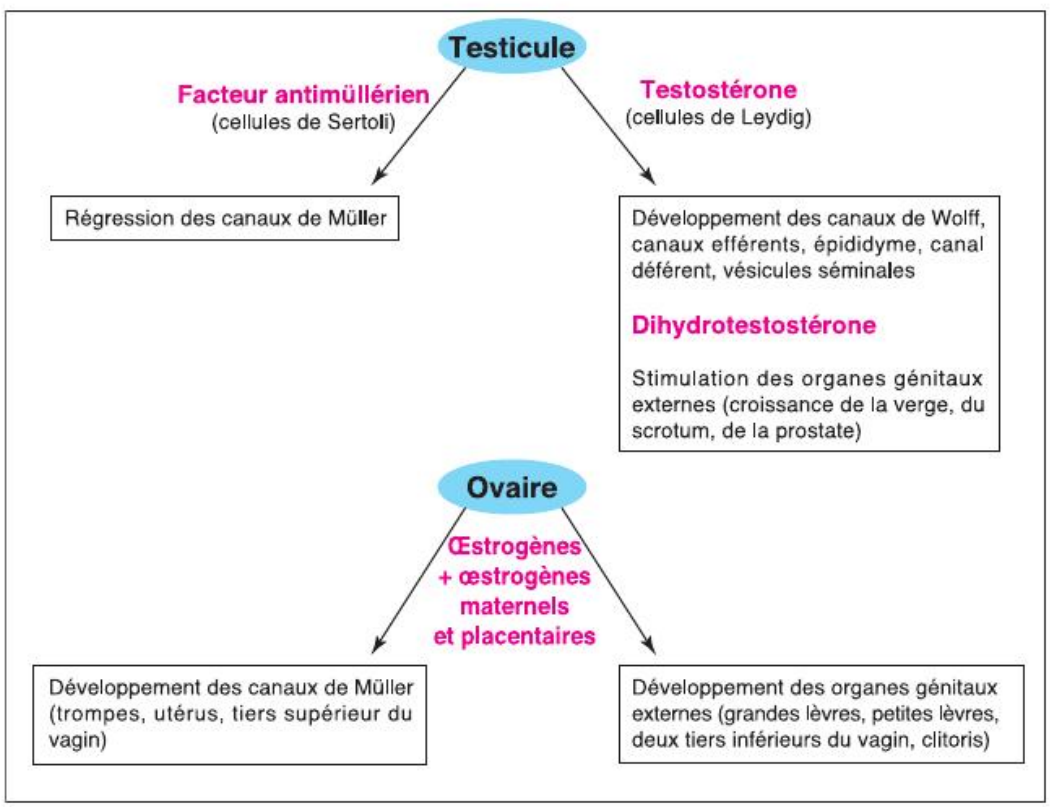


Figure 16.25 / Influence des gonades sur la différenciation sexuelle.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

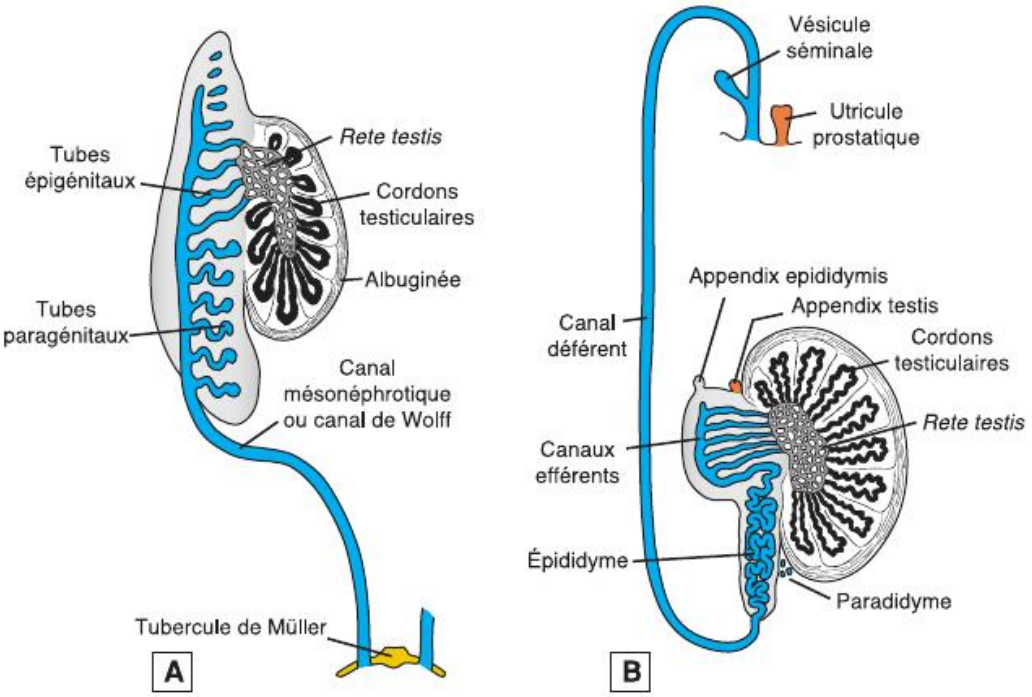


Figure 16.26 / A. Les voies génitales masculines au 4e mois du développement. Régression du segment crânial et caudal (tubes paragénitaux) des tubes mésonéphrotiques. **B.** Voies génitales après la migration du testicule. Remarquer les cordons testiculaires en fer à cheval, le *rete testis* et les canaux efférents qui débouchent dans l'épididyme et le canal déférent. Le paradidyme est un reliquat mésonéphrotique. Le canal de Müller a régressé, exception faite de l'hydatide sessile. L'utricule prostatique est une évagination de l'urètre.

sur la ligne médiane, les crêtes urogénitales se positionnent progressivement dans un plan transverse (Fig. 16.27A, B). Au moment de la fusion de la partie basse des canaux de Müller sur la ligne médiane, un large repli transversal se met en place (Fig. 16.27C). Ce repli, qui s'étend de la paroi pelvienne au canal utérovaginal, constituera le *ligament large de l'utérus*. Il contient la trompe dans son bord supérieur. L'ovaire s'implante sur sa face postérieure (Fig. 16.27C). L'utérus et le ligament large divisent la cavité pelvienne en deux compartiments : le *cul-de-sac utérorectal* (cul-de-sac de Douglas) et le *cul-de-sac vésico-utérin*. La fusion de la partie basse des canaux de Müller donne naissance au *corps* et au *col de l'utérus* et à la partie haute du *vagin*. Ces canaux sont entourés d'une couche de mésenchyme qui forme la paroi musculaire de l'utérus ou *myomètre*. La séreuse qui tapisse le corps de l'utérus est constituée par le *péritoine*. Chez la femme, en l'absence de testostérone, les canaux de Wolff dégénèrent.

Régulation moléculaire de la différenciation des voies génitales

SRY est non seulement un facteur de transcription mais aussi le gène majeur du développement testiculaire. Il semble agir de concert avec le *gène autosomique SOX9*, un régulateur de transcription qui peut aussi induire la différenciation testiculaire (voir Fig. 16.28 pour une possible voie de signalisation pour ces gènes). *SOX9* est connu pour se fixer au promoteur du gène à l'origine de l'hormone antimüllérienne, et il régule probablement l'expression de ce gène. Initialement, *SRY* et/ou *SOX9* induisent la sécrétion par le testicule de *FGF9*, qui agit comme un facteur chimiotactique qui entraîne la pénétration des tubules provenant des canaux du mésonéphros dans la crête génitale. Sans pénétration par ces tubules, la différenciation du testicule ne se poursuit pas. Ensuite, *SRY*, directement ou indirectement (par l'intermédiaire de *SOX9*), stimule la production du *facteur 1 de la stéroïdogenèse* (SF1), qui stimule à son tour la différenciation des cellules de Sertoli et de

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

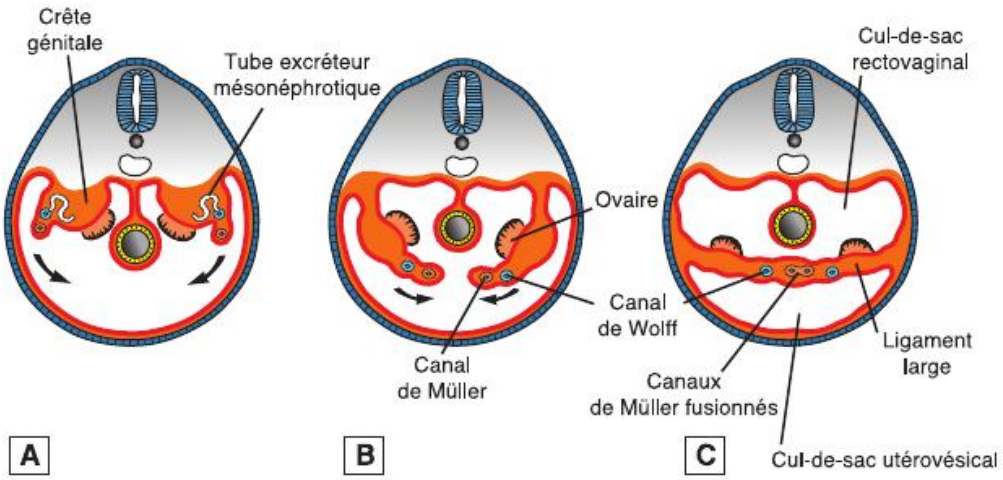


Figure 16.27 / Coupes transversales de la crête urogénitale à des niveaux variés de haut en bas. **A et B.** Remarquer le rapprochement des canaux de Müller jusqu'à leur fusion sur la ligne médiane. **C.** À la suite de la fusion des canaux, un large repli, le ligament large se forme dans le pelvis. Les gonades sont appendues à la face postérieure de ce ligament.

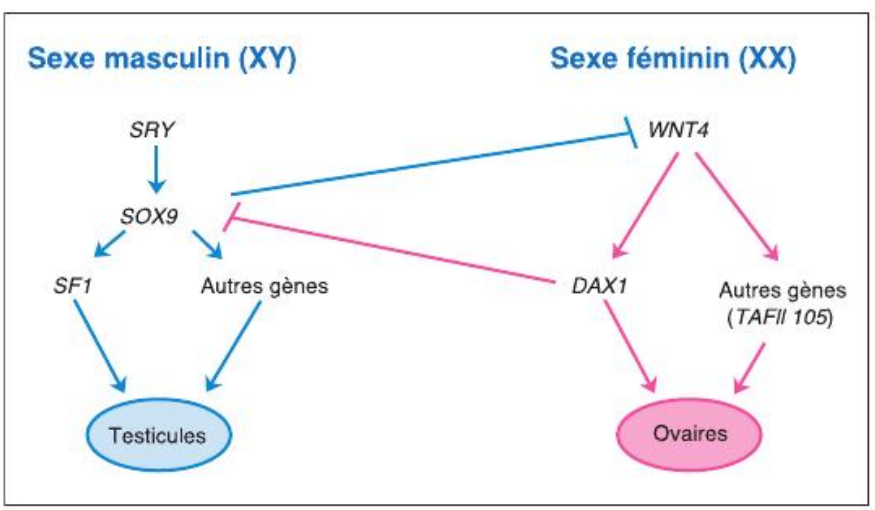


Figure 16.28 / Gènes intervenant dans la différenciation du testicule et de l'ovaire. Dans les deux sexes, *SOX9* et *WNT4* sont exprimés dans les crêtes génitales. Dans le sexe masculin, l'expression de *SRY* contrôle *SOX9* qui, à son tour, active l'expression du facteur 1 de la stéroïdogenèse (*SF1*) ainsi que d'autres gènes de différenciation testiculaire, et inhibe l'expression de *WNT4*. Dans le sexe féminin, l'expression de *WNT4* n'est pas inhibée. Elle stimule ainsi l'expression de *DAX1* qui, à son tour, inhibe l'expression de *SOX9*. Par la suite, toujours sous l'influence de *WNT4*, d'autres gènes cibles (vraisemblablement *TAFII 105*) induisent la différenciation ovarienne.

Leydig. SF1, associé à *SOX9*, provoque une augmentation de la production de l'hormone antimullérienne, ce qui conduit à la *régression des canaux de Müller*. Dans les cellules de Leydig, SF1 stimule l'expression des gènes des enzymes de synthèse de la *testostérone*. Celle-ci pénètre dans ses cellules cibles où elle peut soit agir sous cette forme, soit être convertie en *dihydrotestostérone* par une 5-α réductase. Testostérone et dihydrotestostérone se lient avec une grande affinité à leurs récepteurs intracellulaires spécifiques et ce *complexe hormone-récepteur* est transporté dans le noyau. Il se lie à l'ADN pour réguler la transcription de gènes spécifiques à ces cellules cibles. *Les complexes testostérone-récepteurs médient la transformation des canaux de Wolff* en vésicules séminales, canaux déférents, cônes efférents et épididyme. Les *complexes dihydrotestostérone-récepteurs modulent la différenciation des organes génitaux externes masculins* (Fig. 16.25).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

WNT4 est le gène déterminant de l'ovaire. Il stimule l'expression de *DAX1*, membre de la *famille des récepteurs nucléaires hormonaux*, qui inhibe la fonction de *SOX9*. De plus, *WNT4* régule l'expression d'autres gènes responsables de la différenciation ovarienne, non encore identifiés. Une de ses cibles pourrait être le gène *TAFII 105*. Sa protéine est un co-activateur transcriptionnel (se fixant sur une *TATA box*) contrôlant l'activité de l'ARN polymérase dans les cellules folliculaires ovariennes. Une souris femelle qui ne synthétise pas cette sous-unité est dépourvue d'ovaires.

Les *œstrogènes* sont également impliqués dans la différenciation sexuelle et, sous leur influence, le développement des *canaux de Müller* est stimulé ; ils forment les trompes, l'utérus, le col et le tiers supérieur du vagin. De plus, les œstrogènes agissent sur les organes génitaux externes à leur stade indifférencié pour les transformer en grandes lèvres, petites lèvres, clitoris et les deux tiers inférieurs du vagin (Fig. 16.25).

● Vagin

Une fois que l'extrémité distale des canaux de Müller a atteint le sinus urogénital (Fig. 16.29A et 16.30A), il va naître de la portion pelvienne du sinus deux évaginations pleines (Fig. 16.29B et 16.30B), les *bulbes sinovaginaux* qui prolifèrent activement pour former la *plaque vaginale*. Cette plaque continue à proliférer à son extrémité crâniale, ce qui a pour effet d'augmenter la distance entre l'utérus et le sinus urogénital. Vers la fin du 5e mois, le bourgeon vaginal est entièrement canalisé et les expansions de la plaque vaginale autour de l'utérus forment les *culs-de-sac vaginaux*, d'origine müllérienne (Fig. 16.30C). Ainsi le vagin a une origine mixte, sa partie supérieure dérivant du canal utérovaginal, sa partie inférieure du sinus urogénital.

La lumière du vagin reste séparée de celle du sinus urogénital par une mince membrane, l'*hymen* (Fig. 16.29C et 16.30C), faite d'un revêtement épithélial du sinus et d'une mince couche de cellules vaginales. Il s'y développe normalement une petite ouverture durant la période périnatale.

Des vestiges de l'appareil wolffien peuvent persister chez la femme. On les trouve dans le mésovarium. Ces reliquats constituent l'*époophore* dans leur segment crânial et le *paroophore* dans leur segment caudal (Fig. 16.24B). Parfois une petite portion caudale peut donner une formation kystique, l'*organe de Gärtner*, que l'on retrouve dans la partie inférieure de la paroi utérine ou vaginale (Fig. 16.24B).

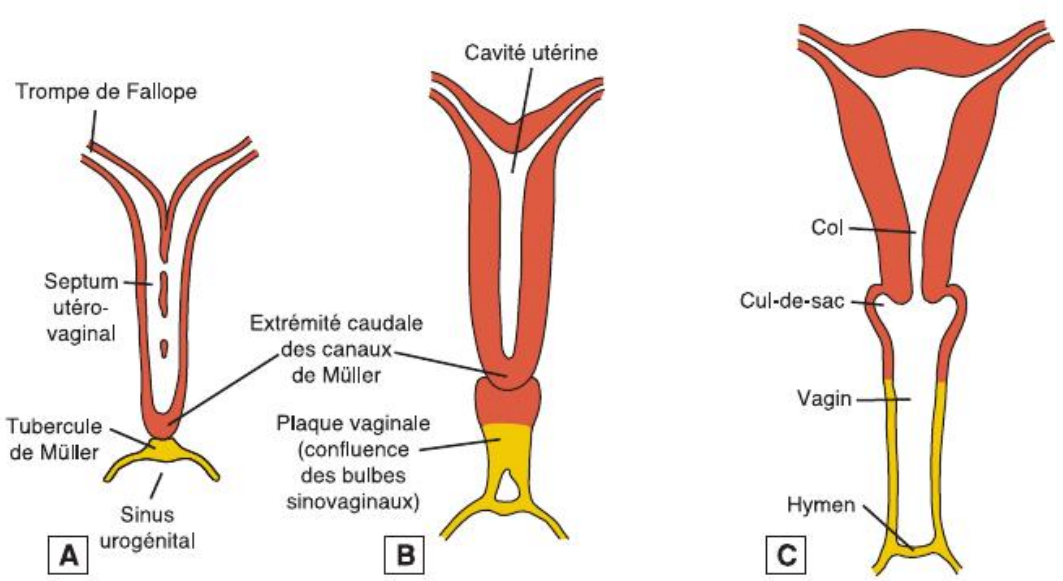


Figure 16.29 / Formation de l'utérus et du vagin. **A.** À 9 semaines. Remarquer la disparition du septum utérovaginal. **B.** À la fin du 3e mois. Remarquer la prolifération des bulbes sinovaginaux entre utérus et sinus urogénital. **C.** Chez le nouveau-né. Le tiers supérieur du vagin et les culs-de-sac vaginaux sont formés par vacuolisation du tissu mullérien et les deux tiers inférieurs par vacuolisation des bulbes sinovaginaux.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

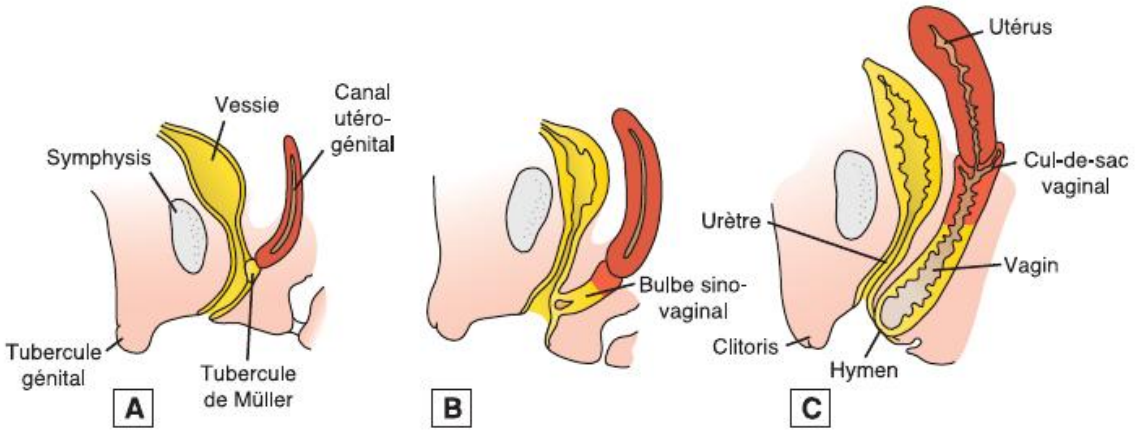


Figure 16.30 / Coupes sagittales schématiques montrant la formation de l'utérus et du vagin à différents stades du développement. **A.** 9e semaine. **B.** Fin du 3e mois. **C.** Nouveau-né.

Applications cliniques

Malformations de l'utérus et du vagin

L'absence de fusion des canaux de Müller, localisée ou étendue à toute la longueur de la ligne de fusion normale, explique les différentes variétés de *duplications de l'utérus*. Dans la forme extrême, l'utérus est entièrement dédoublé (*utérus didelphe*) (Fig. 16.31A). Dans la forme la moins sévère, le fond utérin est légèrement échancré sur la ligne médiane (*utérus arqué*) (Fig. 16.31B). Une des anomalies les plus communément rencontrées est l'*utérus bicorne* : l'utérus possède deux cornes qui s'abouchent dans un vagin commun (Fig. 16.31C). Cette disposition est normale chez de nombreux mammifères inférieurs aux primates.

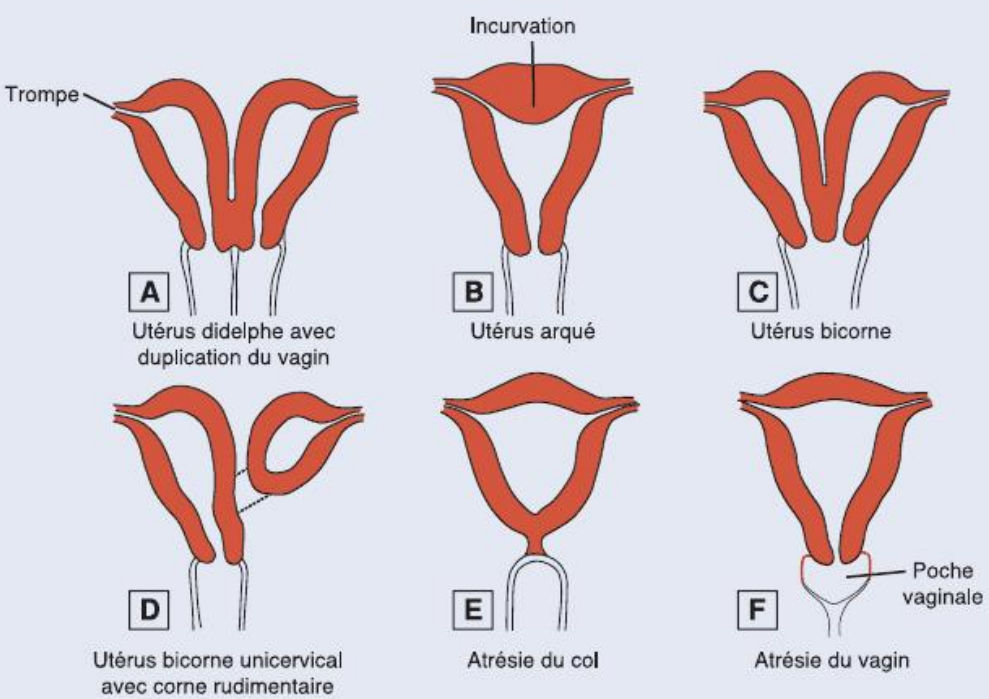


Figure 16.31 / Principales anomalies de l'utérus et du vagin, dues à la persistance plus ou moins complète d'un septum utérovaginal ou à une atrésie d'une partie des canaux de Müller.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Un autre groupe de malformations est lié à l'atrésie totale ou partielle d'un ou des deux canaux de Müller. Si l'anomalie est unilatérale, le côté rudimentaire forme un petit organe accessoire reposant sur le côté bien développé (utérus bicorne unicervical avec une corne rudimentaire) (Fig. 16.31D). La lumière de la corne atrophiée ne communique habituellement pas avec le vagin, et il s'ensuit de fréquentes complications. Si l'atrésie est bilatérale, il peut en résulter aussi une atrésie du col (Fig. 16.31E). L'absence de développement ou de fusion des bulbes sinovaginaux est responsable des doubles vagins ou d'une atrésie vaginale respectivement (Fig. 16.31A, F). Dans ce dernier cas, une petite poche vaginale, provenant des canaux de Müller, entoure habituellement l'orifice du col.

● Organes génitaux externes

Stade indifférencié

Au cours de la 3e semaine du développement, des cellules mésenchymateuses, provenant de la ligne primitive, migrent autour de la membrane cloacale pour former, de chaque côté, un repli légèrement surélevé : le *pli cloacal* (Fig. 16.32A). En position crânial, ce pli cloacal fusionne avec son homologue du côté opposé, en avant de la membrane cloacale, pour constituer le *tubercule génital*. En position caudale, lorsque la membrane cloacale se divise en membrane urogénitale et membrane anale, les plis cloacaux sont divisés en *plis génitaux* ou *urétraux* en avant, et en *plis anaux* en arrière (Fig. 16.32B).

Simultanément, on voit apparaître, de chaque côté des plis génitaux, de nouvelles formations surélevées, les *bourrelets génitaux*. Ces bourrelets donneront plus tard le *scrotum* chez l'homme (Fig. 16.33A) et les *grandes lèvres* chez la femme (voir Fig. 16.35B). Mais, à ce stade, les organes génitaux externes ont un aspect identique dans le sexe masculin et féminin et, à la fin de la 6e semaine, il est impossible de distinguer les deux sexes.

Organes génitaux externes masculins

Le développement ultérieur des organes génitaux externes est sous l'influence des androgènes sécrétés par le testicule fœtal. Il est caractérisé par l'allongement rapide du tubercule génital, donnant le *pénis* (Fig. 16.33A). Au cours de cet allongement, le pénis entraîne avec lui les plis urétraux, qui forment ainsi les berges de la profonde *gouttière urogénitale* ou *urétrale*. Cette gouttière s'étend sur toute la longueur de la face caudale du pénis mais n'atteint pas l'extrémité distale au niveau du gland. Au fond de la gouttière, l'entoblaste s'épaissit et forme la *lame urétrale* (Fig. 16.33B).

À la fin du 3e mois, les deux plis urétraux fusionnent en face de la lame urétrale, formant ainsi le *canal de l'urètre pénien* (Fig. 16.33B). Ce canal n'atteint pas l'extrémité du pénis. L'extrémité distale de l'urètre balanique se forme au cours du

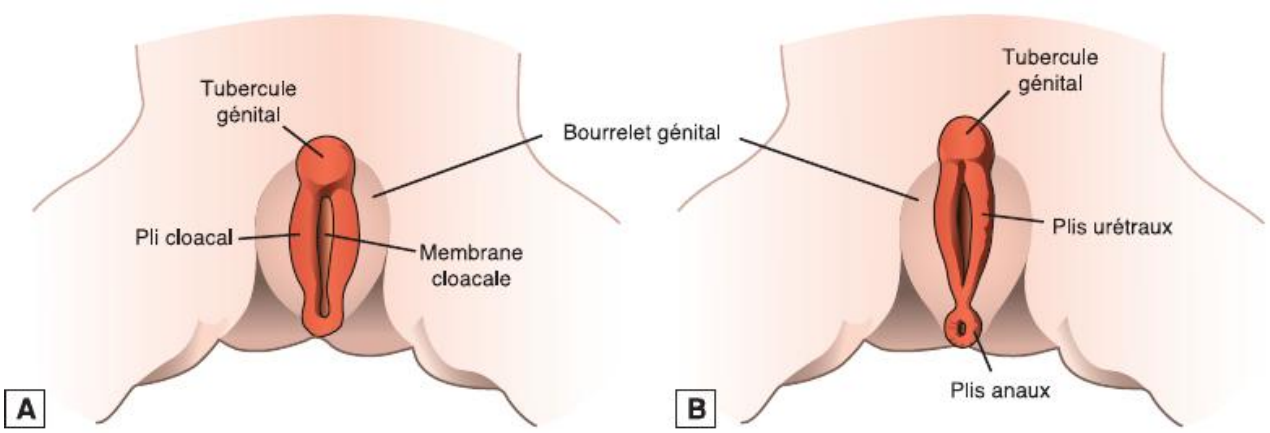


Figure 16.32 / Organes génitaux externes au stade indifférencié. **A.** À 4 semaines environ. **B.** À 6 semaines environ.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

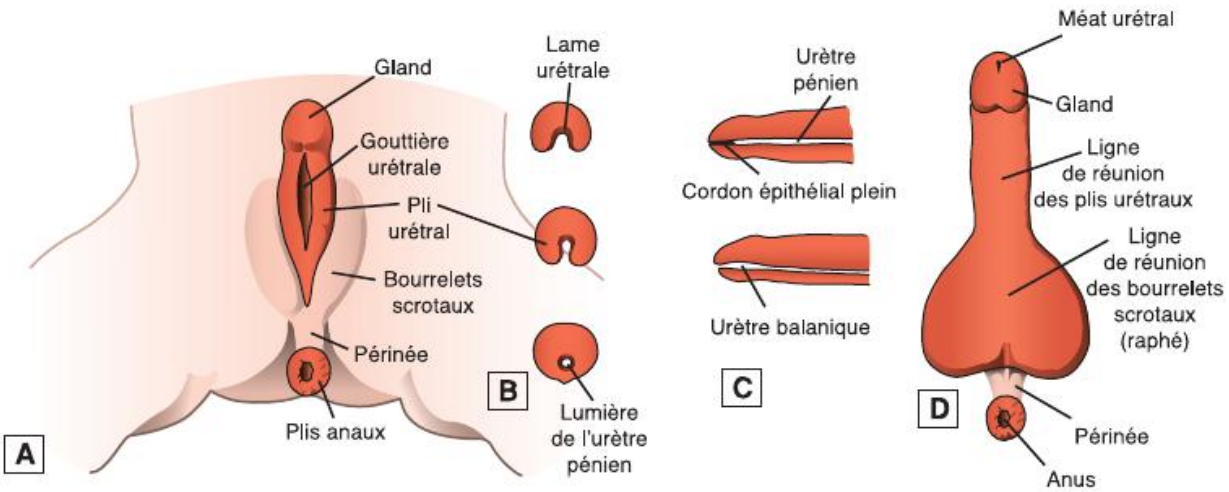


Figure 16.33 / A. Développement des organes génitaux externes masculins à 10 semaines. Remarquer la profonde gouttière urétrale, flanquée des plis urétraux. **B.** Coupes transversales du pénis au cours de la formation de l'urètre pénien. Les plis urétraux se rejoignent en pont pour former la gouttière urogénitale. **C.** Développement de la portion balanique de l'urètre pénien. **D.** Chez le nouveau-né.

4e mois, lorsque des cellules ectoblastiques, provenant de la partie proximale du pénis, pénètrent dans la partie distale pleine et forment un cordon épithélial plein, qui prolonge en avant le canal urétral. Ce cordon se creuse plus tard d'une lumière et donne le *méat urétral définitif* (Fig. 16.33C).

Les bourrelets génitaux, encore appelés dans le sexe masculin *bourrelets scrotaux*, sont primitivement situés dans la région inguinale. Au cours du développement, ils migrent en direction caudale, formant chacun une moitié du scrotum qui est associée à l'autre par un *septum médian* (Fig. 16.33D).

Applications cliniques

Malformations des organes génitaux externes dans le sexe masculin

L'*hypospadias* résulte de la fusion incomplète des plis urétraux. Le plus souvent, l'abouchement anormal de l'urètre est situé à la face ventrale du pénis, près du gland, au niveau du corps du pénis ou près de sa base (Fig. 16.34). Dans de rares cas, le méat urétral peut s'ouvrir au niveau du raphé scrotal. Lorsque la fusion des plis urétraux fait totalement défaut, le méat urétral apparaît sous la forme d'une fente sagittale occupant toute la longueur du pénis et du scrotum. Dans ce cas, les bourrelets scrotaux peuvent avoir un aspect très comparable à celui des grandes lèvres (NdT : grand hypospadias vulviforme). La fréquence de cette malformation est de 3 à 5 cas pour 1 000 naissances. Elle a doublé au cours des 15 à 20 dernières années. La cause de cette augmentation n'est pas confirmée, mais parmi les hypothèses, il y a celle d'une augmentation des œstrogènes présents dans l'environnement (perturbateurs endocriniens, voir chapitre 9).

L'*épispadias* est une anomalie rare (1 cas sur 30 000 naissances) caractérisée par l'abouchement du méat urétral sur la face dorsale du pénis (Fig. 16.34D). Bien que l'épispadias puisse apparaître comme une anomalie isolée, il est le plus souvent associé à une exstrophie vésicale et à une fermeture anormale de la paroi abdominale (Fig. 16.16).

Un *micropénis* est la conséquence d'un défaut de stimulation androgénique des organes génitaux externes. On peut l'observer dans le cadre d'un hypogonadisme primaire ou d'une anomalie des fonctions hypothalamiques ou hypophysaires. La définition du micropénis correspond à une taille de 2,5 déviation standard en dessous de la longueur moyenne (mesurée sur la partie dorsale, depuis le pubis jusqu'à l'extrémité en tension). Un *pénis bifide* traduit une division anormale du tubercule génital.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

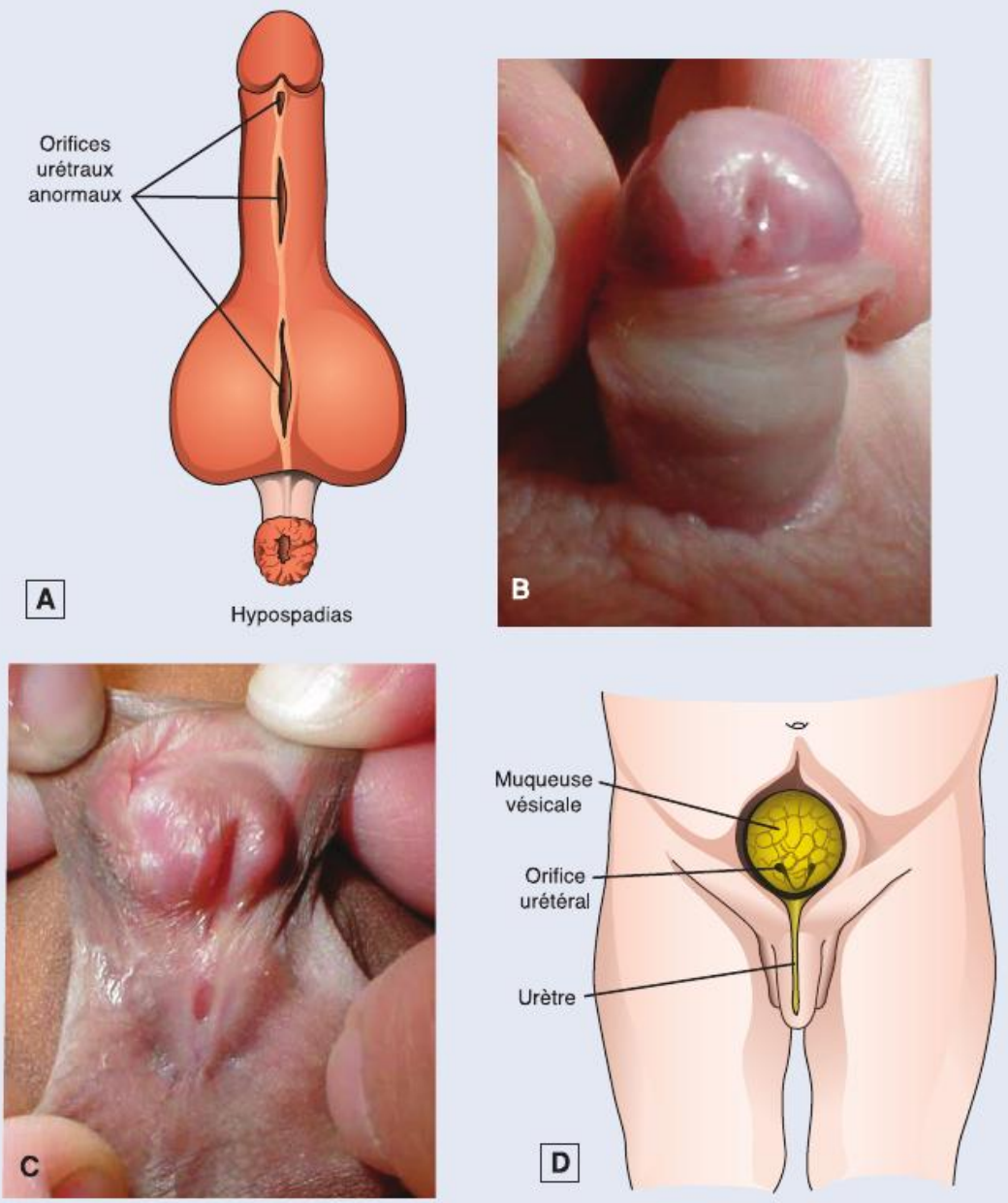


Figure 16.34 / **A.** Hypospadias. Le dessin montre les diverses localisations possibles de l'abouchement anormal de l'orifice urétral. **B.** Hypospadias au niveau du gland. Photographie clinique montrant l'abouchement de l'urètre à la face ventrale du gland. **C.** Hypospadias impliquant le gland et le pénis. **D.** Épispadias associé à une exstrophie vésicale. La muqueuse vésicale est apparente à la surface et les orifices des uretères sont visibles.

Organes génitaux externes féminins

Les organes génitaux externes féminins se développent et évoluent sous l'influence des œstrogènes. Le tubercule génital ne s'allonge que modérément et constitue le *clitoris* (Fig. 16.35A) ; les plis génitaux ne fusionnent pas comme chez l'homme, mais donnent les *petites lèvres* ; et les bourrelets génitaux s'accroissent de façon importante pour former les *grandes lèvres*. La gouttière urogénitale reste ouverte à l'extérieur et constitue le *vestibule* (Fig. 16.35B). Bien que l'allongement du tubercule génital soit modéré chez le fœtus féminin, il faut noter que le tubercule est plus développé que dans le sexe masculin dans les premiers stades du développement. De ce fait, le diagnostic échographique du sexe sur ce critère ne doit être fait qu'à la fin du 1er trimestre de la grossesse.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

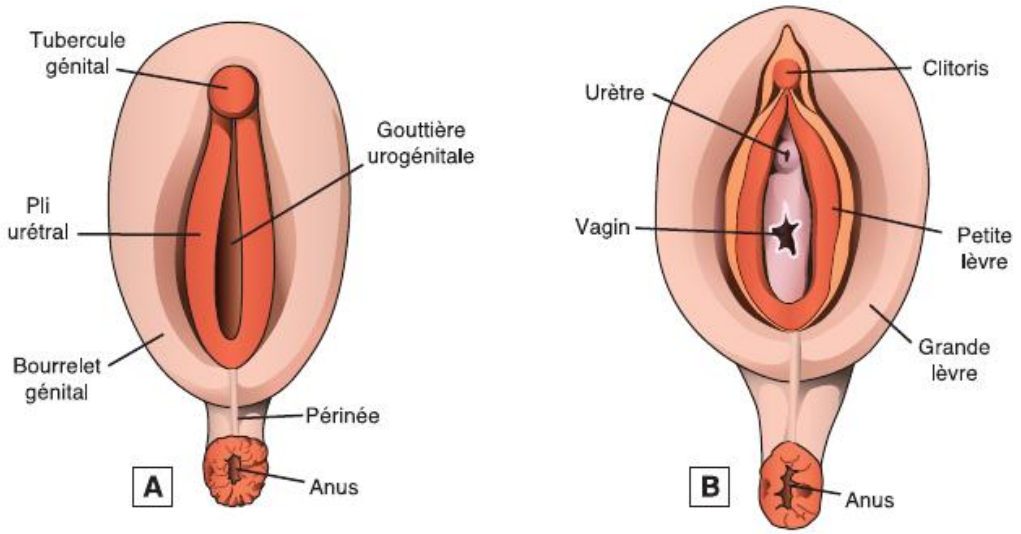


Figure 16.35 / Développement des organes génitaux externes féminins. **A.** À 5 mois. **B.** Chez le nouveau-né.

Applications cliniques

Anomalies de la différenciation sexuelle

Comme le développement sexuel débute de manière identique dans les deux sexes, il n'est pas surprenant d'observer des anomalies de la différenciation sexuelle et de la détermination du sexe. L'*ambiguïté des organes génitaux externes* (Fig. 16.36) peut se traduire sous forme d'un clitoris hypertrophié ou d'un pénis de petite taille. Ainsi, un enfant peut naître avec un phénotype typiquement féminin mais un clitoris hypertrophié ou avec un phénotype globalement masculin avec un petit pénis et un hypospadias. Dans d'autres anomalies, on constate chez une même personne des caractéristiques des deux sexes, on parle alors d'*hermaphrodisme*. Néanmoins, l'hermaphrodisme *vrai* se caractérise par la présence simultanée dans un même organisme de formations testiculaire et ovarienne. Cette situation n'a pas été décrite dans l'espèce humaine. En revanche ces personnes ont des *ovotestis* combinant la présence dans un même organe de composants testiculaires et ovariens. Ils peuvent avoir un tractus génital typiquement féminin ou masculin ou alors ambigu. Dans 70 % des cas, le caryotype est 46, XX, et un utérus est généralement présent. Les organes génitaux externes présentent une ambiguïté, ou sont à prédominance féminine, et la plupart de ces sujets sont élevés comme des filles.

Figure 16.36 / Enfant de sexe masculin (46, XY) avec une ambiguïté sexuelle. Noter la fusion partielle des replis scrotaux et le pénis hypoplasique avec hypospadias.

Dans le pseudohermaphrodisme, le sexe génotypique (chromosomique) et la gonade ne correspondent pas avec l'aspect phénotypique (tractus génital, organes génitaux externes) qui a des caractéristiques ambiguës ou de l'autre sexe. On parle de pseudohermaphrodisme masculin s'il y a des testicules ; lorsqu'il y a des ovaires, on parle de pseudohermaphrodisme féminin. La cause la plus fréquente de pseudohermaphrodisme féminin est *l'hyperplasie congénitale des surrénales*. Des perturbations d'ordre biochimique dans la physiologie de la surrénale entraînent une diminution de sécrétion

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

des hormones stéroïdes et une augmentation réactionnelle de celle de l'ACTH. Il s'agit le plus souvent d'un déficit en 21β-hydroxylase (maladie autosomique récessive). Les enfants de sexe féminin avec cette anomalie ont des caractéristiques sexuelles variables allant de la masculinisation partielle avec une simple hypertrophie clitoridienne jusqu'à la présence d'organes génitaux externes masculins typiques. Dans une forme plus rare d'hyperplasie congénitale des surrénales, il y a un déficit en 17α-hydroxylase conduisant à des enfants de sexe génétique XX qui ont des organes génitaux internes et externes de type féminin à la naissance mais des troubles de l'apparition des caractères sexuels secondaires à la puberté dus à l'incapacité de la surrénale et de l'ovaire à produire des hormones sexuelles. En conséquence, il n'y a pas de développement de la glande mammaire ni de poils pubiens. Chez les garçons atteints de cette anomalie, la virilisation est inhibée. Une cause classique de *pseudohermaphrodisme masculin* est le *syndrome d'insensibilité aux androgènes*. Il s'agit d'une maladie récessive liée à l'X, due à des mutations du gène du récepteur des androgènes. Les personnes atteintes ont un caryotype XY et des testicules mais il y a une absence de récepteurs aux androgènes ou une incapacité des tissus à répondre au complexe récepteur dihydrotestostérone. En conséquence, les androgènes produits par les testicules sont incapables de provoquer une masculinisation du tractus génital et des organes génitaux externes. Comme ces personnes ont des testicules et donc produisent le facteur antimüllérien, les dérivés des canaux de Müller disparaissent et il n'y a pas d'utérus ni de trompes.

Chez les personnes présentant un *syndrome d'insensibilité complète aux androgènes*, il y a un phénotype féminin, avec un vagin qui est généralement court ou peu développé. Les testicules sont fréquemment en position inguinale ou au niveau des grandes lèvres, et il n'y a aucune spermatogenèse. De plus, il y a un risque important de tumeur testiculaire (33 % avant 50 ans). D'autres patients ont une *forme modérée ou partielle* de ce syndrome. Dans la forme modérée, il y a une virilisation variable, mais dans la forme partielle, il y a généralement une ambiguïté sexuelle, avec un clitoris hypertrophié ou un petit pénis avec hypospadias. Dans ce cas, les testicules restent généralement en position intra-abdominale.

Le *déficit en 5 α-réductase* est une autre cause de *pseudohermaphrodisme masculin*, source d'ambiguïté sexuelle chez le garçon, et qui est due à l'incapacité de convertir la testostérone en dihydrotestostérone, en raison de l'absence de cette enzyme. Sans dihydrotestostérone, les organes génitaux externes ne se développent pas normalement et chez le garçon ont un aspect masculin peu développé, avec un hypospadias, ou alors un aspect féminin avec une hypertrophie clitoridienne.

D'autres situations peuvent être source de différenciation sexuelle anormale. Ainsi, le *syndrome de Klinefelter* est habituellement caractérisé par un caryotype de formule 47, XXY. Il existe d'autres variantes, par exemple la formule XXXY. C'est la plus fréquente des anomalies chromosomiques des gonosomes (1 cas sur 1 000 nouveau-nés de sexe masculin). Les signes cliniques associent stérilité, testicules hypoplasiques, gynécomastie (33 % des cas), défaut de maturation sexuelle, avec parfois une baisse du taux des androgènes. Le syndrome de Klinefelter résulte habituellement d'une non-disjonction des chromosomes X.

Dans les *dysgénésies gonadiques*, il y a une absence d'ovocytes, et les ovaires sont réduits à l'état de bandelettes fibreuses. Le patient a un phénotype féminin mais la formule chromosomique sexuelle est variable, pouvant être XY. Le *syndrome de Swyer* (*dysgénésie gonadique de type féminin avec caryotype XY*) résulte de mutations ponctuelles ou de délétion du gène *SRY*. Le morphotype féminin demeure normal jusqu'à la puberté, âge auquel le syndrome se révèle par l'absence de règles et la non-apparition des caractères sexuels secondaires. Le *syndrome de Turner* est dû à une formule chromosomique 45, X0. Il est caractérisé par une petite taille, un palais ogival, un cou palmé, un thorax élargi, des malformations cardiaques et rénales, des mamelons invaginés (voir chapitre 2, p. 26).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Migration testiculaire

Les testicules se développent en position rétropéritonéale dans la région abdominale. Ils doivent ensuite migrer caudalement et traverser la paroi abdominale pour se positionner au niveau du scrotum en position extra-abdominale. Le passage à travers la paroi abdominale se fait à travers le *canal inguinal* (4 cm de long) qui se situe juste au-dessus de la moitié médiale du ligament inguinal. L'entrée dans le canal se fait par la partie profonde (viscérale) de l'anneau inguinal et la sortie par la partie superficielle au voisinage du pubis.

Vers la fin du 2e mois, le *méso urogénital* fixe le testicule et les vestiges du mésonéphros à la paroi postérieure de l'abdomen (Fig. 16.3A). Par suite de la disparition de la majeure partie du mésonéphros, son insertion se rétrécit progressivement et il devient un méso pour la gonade (Fig. 16.27B). En position inférieure, il se présente comme un ligament, le *ligament génital caudal*. Au pôle inférieur du testicule apparaît également une condensation mésenchymateuse riche en tissu conjonctif, le *gubernaculum* (Fig. 16.37). Avant la descente du testicule, cette lame de mésenchyme se termine dans la région inguinale, entre les muscles grand et petit oblique en voie de différenciation. Lorsque par la suite, le testicule commence sa descente à travers l'anneau inguinal, une portion extra-abdominale du *gubernaculum* (*gubernaculum testis*), apparaît et se développe de la région inguinale vers les bourrelets scrotaux. Lorsque le testicule traverse le canal inguinal, cette portion du *gubernaculum* se fixe au fond du scrotum. Le *gubernaculum* se forme aussi dans le sexe féminin mais demeure rudimentaire.

On ne connaît pas encore parfaitement les facteurs contrôlant la descente du testicule. Il semble toutefois que le développement de la portion extra-abdominale du *gubernaculum testis* soit à l'origine de la migration intra-abdominale, que l'augmentation de la pression intra-abdominale liée au développement des viscères facilite la traversée du canal et que le raccourcissement de la portion extra-abdominale du *gubernaculum testis* complète le positionnement du testicule à l'intérieur du scrotum. Normalement les testicules atteignent la région inguinale vers la 12e semaine, migrent à travers le canal inguinal vers la 28e semaine et atteignent le scrotum vers la 33e semaine (Fig. 16.37). Le processus est sous l'influence de facteurs hormonaux dont les androgènes et le facteur antimüllérien. La vascularisation d'origine aortique suit le testicule au cours de sa migration, et les vaisseaux spermatiques cheminent de leur origine lombaire vers la région inguinoscrotale.

Indépendamment de la migration du testicule, le péritoine de la cavité abdominale émet de chaque côté de la ligne médiane une évagination ventrale à l'intérieur de la paroi. Cette évagination suit le trajet du *gubernaculum testis* jusque dans le bourrelet scrotal (Fig. 16.37B). Elle constitue le *processus vaginal* qui fait saillie au niveau de la cavité scrotale et va contribuer avec les muscles et les fascias de la paroi abdominale, au *canal inguinal* (Fig. 16.38).

Le testicule continue sa descente à travers l'anneau inguinal, au voisinage du pubis et est positionné dans le scrotum à la naissance. Il est alors recouvert d'un feuillet réfléchi du processus vaginal (Fig. 16.37D). Ce revêtement péritonéal constitue le *feuillet viscéral de la vaginale testiculaire*. L'autre versant du sac péritonéal forme le *feuillet pariétal de la vaginale* (Fig. 16.37D). Le canal étroit qui relie la vaginale testiculaire à la cavité péritonéale (NdT : ou canal péritonéovaginal) s'oblitère à la naissance ou peu après.

Le testicule est donc tapissé d'une séreuse péritonéale (*tunique vaginale*) provenant du processus vaginal. De plus, il est entouré de plusieurs feuillets entraînés au cours de sa traversée de la paroi abdominale : le *fascia transversalis* donne le *fascia spermatique interne*, le *muscle oblique interne (petit oblique)* donne le *fascia* et le *muscle crémaster*, le *muscle oblique externe (grand oblique)* donne le *fascia spermatique externe* (Fig. 16.38). Le muscle transverse de l'abdomen ne contribue pas aux enveloppes du testicule. Il s'arrête à l'anneau inguinal.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

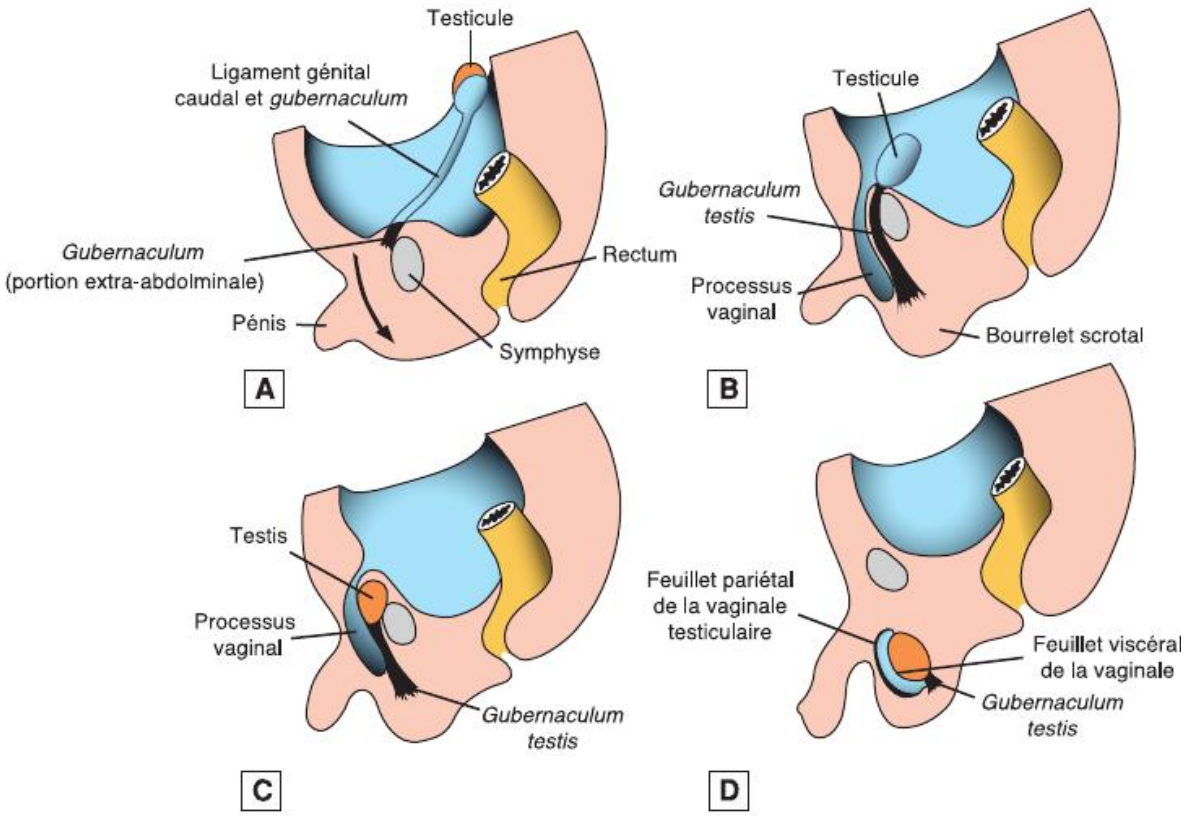


Figure 16.37 / La migration testiculaire. **A.** Au cours du 2e mois. **B.** Au milieu du 3e mois. Le péritoine émet une évagination vers le bourrelet scrotal : le processus vaginal (future vaginale testiculaire). **C.** Au 7e mois. **D.** Peu après la naissance.

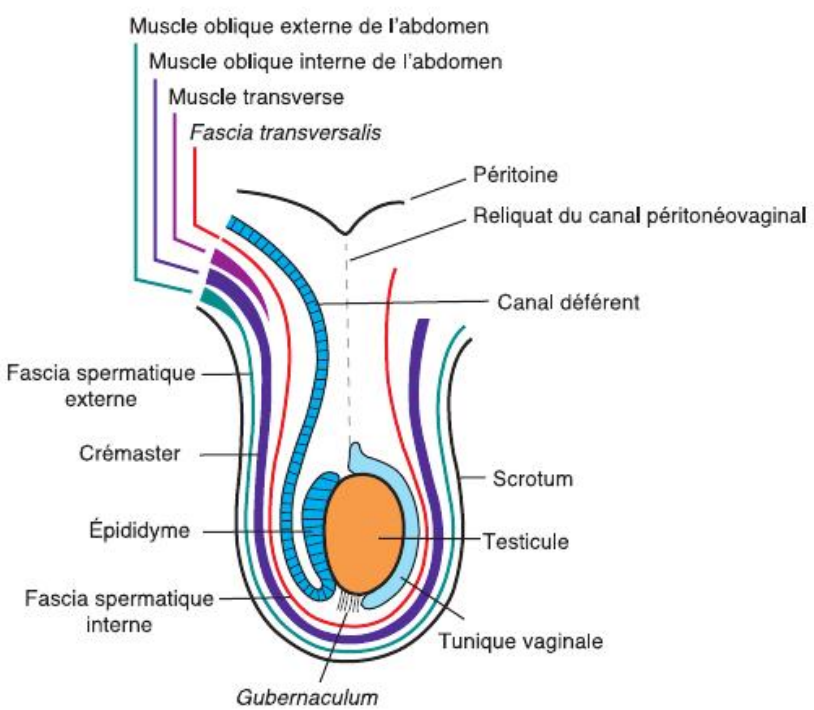


Figure 16.38 / Origine embryologique des enveloppes du testicule dérivées des constituants de la paroi abdominale. Ces enveloppes se forment au moment où le testicule migre à travers la paroi depuis sa position rétropéritonéale dans la cavité abdominale jusqu'au scrotum.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Applications cliniques

Hernies et cryptorchidies

Normalement, les connexions entre la cavité abdominale et le processus vaginal à travers le canal inguinal et dans le sac scrotal se ferment au cours de la première année (Fig. 16.37D). Si le canal inguinal reste ouvert, les anses intestinales peuvent descendre dans le scrotum, constituant une *hernie inguinale congénitale indirecte* (Fig. 16.39A). Parfois la fermeture du canal se fait incomplètement, pouvant laisser sur son trajet des zones kystiques. Plus tard, ces zones peuvent être le siège d'une sécrétion liquidienne et constituer une *hydrocèle testiculaire et/ou un kyste du cordon* (Fig. 16.39B).

Les testicules atteignent normalement le scrotum vers la naissance (97 % des cas) et on doit vérifier chez le nourrisson le bon positionnement extra-abdominal des testicules. Dans les autres cas, cette descente se fait dans les trois premiers mois postnataux. Cependant dans moins de 1 % des cas, un ou deux testicules ne descendent pas. On parle de *cryptorchidie*. Elle peut être due à une insuffisance hormonale (testostérone). Le testicule ectopique est incapable de produire des spermatozoïdes matures ; cette pathologie peut être associée à des anomalies rénales (3 à 5 % des cas).

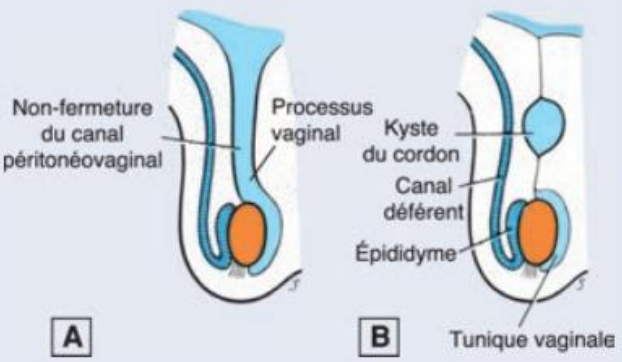


Figure 16.39 / A. Hernie inguinale : absence totale de fermeture du canal permettant l'irruption des anses intestinales dans le scrotum. **B.** Kyste du cordon.

Migration ovarienne

Dans le sexe féminin, les gonades se déplacent beaucoup moins que chez le garçon ; les ovaires se positionnent en définitive juste au-dessous du rebord du petit bassin. Le ligament mésonéphrotique crânial donne le *ligament lombo-ovarien* ou *suspenseur de l'ovaire*, tandis que le ligament mésonéphrotique caudal forme le *ligament utéro-ovarien* et le *ligament rond de l'utérus*, qui s'insère sur les grandes lèvres (Fig. 16.24).

RÉSUMÉ

L'appareil urinaire et l'appareil génital se développent tous deux à partir du mésoblaste. Trois appareils urinaires se développent successivement sur l'axe craniocaudal au cours de la vie embryonnaire :

- le *pronéphros*, qui se forme dans la région cervicale puis disparaît ;
- le *mésonéphros*, qui se forme dans les régions thoracique et lombaire. Très étendu, il est caractérisé par les *unités sécrétoires*, ou *néphrons*, et un canal collecteur, le *canal mésonéphrotique*, ou *canal de Wolff*. Dans l'espèce humaine, il est brièvement fonctionnel mais il disparaît pour l'essentiel. Dans le sexe masculin, il donne l'appareil épididymo-déférentiel. Dans le sexe féminin, la régression est complète ;
- le *métanéphros*, ou rein définitif, qui se développe à partir de deux ébauches. Il forme lui-même ses tubes sécrétoires ou néphrons comme les deux systèmes précédents, mais son appareil collecteur provient du *bourgeon urétéral*, diverticule du canal mésonéphrotique. Ce diverticule donne naissance à l'*uretère*, au *bassinet*, aux *calices* et à l'ensemble des *tubes* et *canaux collecteurs* (Fig. 16.5).

Les communications entre le système collecteur et le système sécréteur sont indispensables à un développement normal du rein (Fig. 16.6). Le tissu

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

métanéphrogène sécrète *WT1*, ce qui lui permet de répondre à l'induction du bourgeon urétéral. GDNF et HGF sécrétés par le métanéphros et leurs récepteurs tyrosine-kinase RET et MET, sécrétés par l'épithélium du bourgeon urétéral, permettent les interactions entre tissu métanéphrogène (mésenchyme) et bourgeon urétéral. PAX2 et WNT4, sécrétés par le tissu métanéphrogène, provoquent l'épithélialisation du mésoblaste et la différenciation des différentes portions du néphron (Fig. 16.7). Une division prématurée du bourgeon urétéral peut être à l'origine de reins doubles, ou de reins surnuméraires en relation avec un *uretère ectopique* (Fig. 16.9). Comme le rein se développe dans la région pelvienne et ascensionne secondairement dans la région lombaire, on trouve aussi des anomalies de situation du rein comme l'*ectopie pelvienne* et le *rein en fer cheval* (Fig. 16.11).

La *vessie* se forme entre la 4^{e} et la 7^{e} semaine lorsque le *cloaque*, la cavité primitive commune à l'appareil urinaire et digestif, est subdivisé *en sinus urogénital* (à l'avant) et en *canal anal* (à l'arrière) par le *septum urorectal* (Fig. 16.12). La partie antérieure de ce sinus se différencie alors en vessie, la partie restante donne l'urètre chez la femme et les portions *prostatique* et *membraneuse* de l'urètre chez l'homme (Fig. 16.13).

L'*appareil génital* est constitué par les gonades, les voies génitales et glandes annexes et les organes génitaux externes. Ces trois éléments passent par un *stade indifférencié*, à partir duquel ils peuvent se développer dans le sens masculin ou féminin. Le gène *SRY*, situé sur le chromosome Y, produit un *facteur de différenciation testiculaire* et régule ainsi la différenciation dans le sens masculin. Les gènes sous l'influence de *SRY* incluent *SOX9* et *SF1*. Ils stimulent la différenciation des *cellules de Sertoli* et de *Leydig* dans le testicule. L'expression du gène *SRY* provoque le développement des *cordons médullaires* (*testiculaires*), la formation de l'*albuginée* et le *blocage du développement des cordons corticaux* (*ovariens*).

Le développement ovarien survient en l'absence d'expression de *SRY*, avec l'expression du gène *WNT4*, essentiel pour le développement ovarien. *WNT4* stimule l'expression de *DAX1* qui inhibe l'expression de *SOX9*, et ainsi *WNT4* avec d'autres gènes sous sa dépendance provoquent la formation de l'ovaire avec *ses cordons corticaux* caractéristiques, *la disparition des cordons médullaires*, et *l'absence de formation d'albuginée* (Fig. 16.21). Le développement du testicule et de l'ovaire dépend de l'induction donnée par les *gonocytes primordiaux*, qui migrent de la vésicule vitelline jusqu'à la crête génitale entre la *4^{e} et la 6^{e} semaine du développement*. En cas d'absence de migration des gonocytes jusqu'à la gonade indifférenciée, la gonade demeure indifférenciée ou est absente.

Les voies génitales et les organes génitaux externes se développent sous l'influence des facteurs hormonaux. Durant le *stade indifférencié*, il y a deux systèmes de canaux : les *canaux de Wolff* et les *canaux de Müller*. La *testostérone*, produite par les *cellules de Leydig* du testicule, stimule le développement des canaux de Wolff (mésonéphrotiques) pour former l'*épididyme*, le *canal déférent* et les *canaux éjaculateurs*. *Le facteur antimüllérien*, provenant des cellules de Sertoli, provoque la régression des canaux de Müller (paramésonéphrotiques). La *dihydrotestostérone* stimule le développement des organes génitaux externes (pénis, scrotum) (Fig. 16.25). Dans le sexe féminin, les *œstrogènes* (en l'absence de testostérone) agissent sur la transformation des canaux de Müller en *trompes*, *utérus*, *col utérin* et *partie supérieure du vagin*. Les œstrogènes stimulent également le développement des organes génitaux externes : *clitoris*, *grandes et petites lèvres*, *partie inférieure du vagin* (Fig. 16.25). L'absence de testostérone provoque la régression des canaux de Wolff. Les anomalies de sécrétion des hormones testiculaires ou de sensibilité à ces hormones entraînent une féminisation du développement due à l'influence des œstrogènes maternels et placentaires.

Les organes génitaux externes commencent aussi par un stade indifférencié. Au départ, le *tubercule génital*, les *plis* et les *bourrelets génitaux* se forment au niveau du plancher pelvien. Quand le septum urorectal atteint la partie inférieure du plancher pelvien pour séparer le canal anal du sinus urogénital primitif (qui formera la vessie), les plis cloacaux forment les *plis urétraux* et les berges de l'urètre (Fig. 16.32). Dans le sexe masculin, le tubercule génital se développe pour former le *pénis*. Sa crois-

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

sance entraîne la fusion des plis urétraux pour contribuer à la formation du pénis. Dans le même temps, les bourrelets génitaux se développent et fusionnent sur la ligne médiane pour former le *scrotum*. Dans le sexe féminin, le tubercule génital se transforme en *clitoris*, les plis urétraux donnent les *petites lèvres* et les bourrelets génitaux les *grandes lèvres*. Il n'y a donc pas de fusion des ébauches sur la ligne médiane. Il faut remarquer l'*analogie des structures* dans les deux sexes : pénis/clitoris et scrotum/grandes lèvres issues d'une même ébauche.

QUESTIONS PRATIQUES

1 • Au cours du développement de l'appareil urinaire, trois systèmes se succèdent. Comment nomme-t-on ces systèmes. Qu'en reste-t-il chez le nouveau-né ?

2 • À l'examen à la naissance, on constate chez un enfant présentant des caractères sexuels masculins une absence de testicules palpables dans le scrotum. Plus tard, les investigations complémentaires concluent à la présence des deux testicules en situation abdominale. Comment nomme-t-on cette anomalie ? Peut-on lui donner une explication embryologique ?

3 • On dit que les organes génitaux externes masculins et féminins ont des points communs. Quels sont-ils et quelle est l'origine embryologique de ces points communs ?

4 • Une jeune femme consulte pour une stérilité qui remonte à plusieurs années. L'examen met en évidence un utérus bicorne. Quel est le mécanisme de survenue de cette anomalie ?

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 17

Tête et cou

Le mésenchyme de la tête et du cou dérive du *mésoblaste para-axial* et du mésoblaste *latéral*, des *crêtes neurales*, ainsi que d'épaississements de l'ectoblaste qui constituent les *placodes ectoblastiques*. Le mésoblaste para-axial (*somites* et *somitomères*) forme la plus grande partie de la base et de la voûte du crâne (neurocrâne par ossification membraneuse et cartilagineuse) (Fig. 17.1) (voir chapitre 10 et Fig. 10.6), les muscles volontaires craniofaciaux (Tab. 17.1), le derme et les tissus conjonctifs de la région occipitale ainsi que les méninges caudales au prosencéphale. Le mésoblaste latéral donne les cartilages du larynx (aryténoïde et cricoïde) ainsi que le tissu conjonctif avoisinant. Les cellules des crêtes neurales proviennent du neurectoblaste du cerveau antérieur, moyen et postérieur. Elles migrent en direction ventrale vers les arcs branchiaux et en direction crâniale vers la face, autour du cerveau antérieur et des vésicules optiques au niveau de la face (Fig. 17.2). Dans ces territoires, elles constituent l'ensemble du viscérocrâne (face) et une partie des régions membraneuses et cartilagineuses du neurocrâne (base et voûte du crâne). Elles sont aussi à la source de différents tissus dans ces régions (Fig. 17.1) : cartilage, os, dentine, tendons, derme, méninges molles (arachnoïde et pie-mère), neurones sensitifs, stromas glandulaires. Des cellules provenant des *placodes ectoblastiques épibranchiales* donnent, avec les cellules des crêtes neurales, les neurones des ganglions sensitifs des V^{e}, VII^{e}, IX^{e} et X^{e} nerfs crâniens (Fig. 17.2).

Le développement de la tête et du cou est marqué par l'apparition de l'*appareil branchial*. Les arcs branchiaux se forment à la 4^{e} et à la 5^{e} semaine du développement et donnent à l'embryon un aspect extérieur très caractéristique

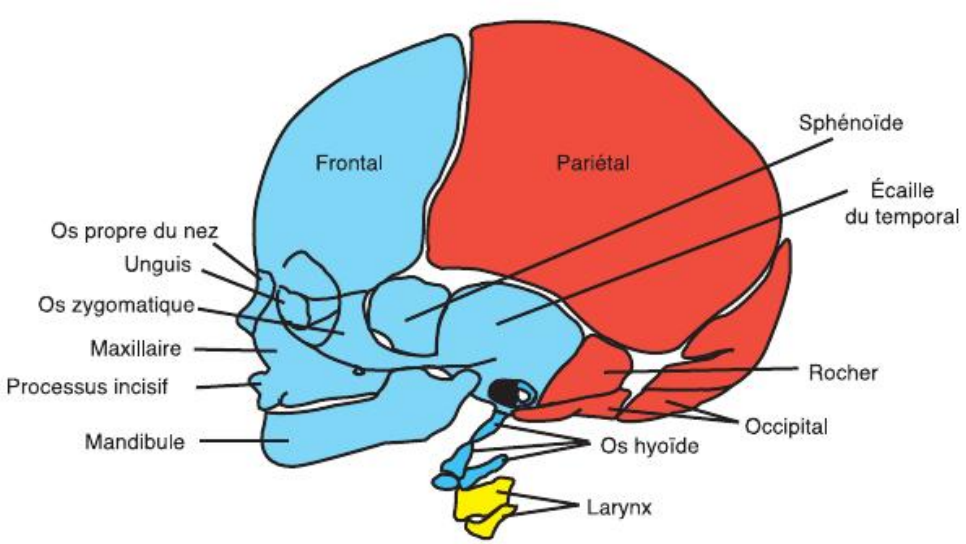


Figure 17.1 / Le squelette du crâne et de la face. Le mésenchyme de ces structures dérive des crêtes neurales (en bleu), du mésoblaste latéral (en jaune) et du mésoblaste para-axial (somites et somitomères) (en rouge).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Tableau 17.1 / Dérivés des arcs branchiaux et leur innervation.

Arc branchial	Nerf	Muscles	Squelette
1. Mandibulaire (parties maxillaire et mandibulaire)	V. Branche maxillaire et mandibulaire du trijumeau	Masticateurs (temporal, masséter, ptérygoïdiens) Mylohyoïdien Ventre antérieur du digastrique Tenseur du voile du palais (ou péristaphylin externe) Tenseur du tympan (ou muscle du marteau)	Os maxillaire, zygomatique, temporal (en partie) Mandibule Cartilage de Meckel Marteau Enclume Ligament sphénomandibulaire
2. Hyoïdien	VII. Facial	Muscles de la face (buccinateur, auriculaires, frontaux, orbiculaires des lèvres et des paupières) Ventre postérieur du digastrique Muscle stylohyoïdien et de l'étrier	Étrier Apophyse styloïde Ligament stylohyoïdien Petite corne et partie supérieure du corps de l'os hyoïde
3.	IX. Glossopharyngien	Muscle stylopharyngien	Grande corne et partie inférieure du corps de l'os hyoïde
4-6. (le cinquième arc est très rudimentaire et ne donne aucun dérivé)	X. Vague : – nerf laryngé supérieur (nerf du 4e arc) – branche laryngée du récurrent (nerf du 6e arc)	Releveur du voile du palais (péristaphylin interne) Cricothyroïdien Constricteurs du pharynx Musculature intrinsèque du larynx	Cartilages du larynx (thyroïde, cricoïde, aryténoïdes, corniculés, cunéïformes)

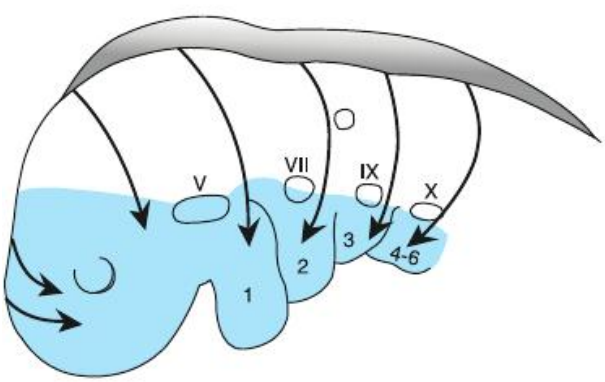


Figure 17.2 / Représentation schématique des voies de migration des cellules des crêtes neurales depuis leur localisation primitive dans le cerveau antérieur, moyen et postérieur, jusqu'à leur situation définitive (zones en bleu) dans les arcs branchiaux et au niveau de la face. Les placodes épibranchiales, épaississements ectoblastiques qui contribuent avec les cellules des crêtes neurales à la formation des ganglions sensitifs des nerfs crâniens (V, VII, IX, X) sont indiquées sur le schéma.

(Tab. 17.1 et Fig. 17.3). Au début, ces arcs branchiaux correspondent à des territoires de tissu mésenchymateux dense, séparés par de profonds sillons, les *poches branchiales ectoblastiques* (*ou poches ectobranchiales*) (Fig. 17.3C et voir Fig. 17.6). Simultanément apparaissent, au niveau de la paroi latérale de l'intestin pharyngien, des évaginations, qui constituent les *poches branchiales entoblastiques* (*ou poches entobranchiales*) (Fig. 17.4). Ces poches branchiales entoblastiques s'enfoncent profondément dans le mésenchyme mais n'entrent pas en communication ouverte avec les poches ectoblastiques (voir Fig. 17.6). Le développement de l'appareil branchial de l'embryon humain rappelle donc le développement des fentes branchiales des poissons et des amphibiens mais il ne se forme à aucun moment de véritables branchies. Les termes d'*arcs* et de *poches pharyngiennes* (ou pharyngées) sont quelquefois utilisés dans l'espèce humaine.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

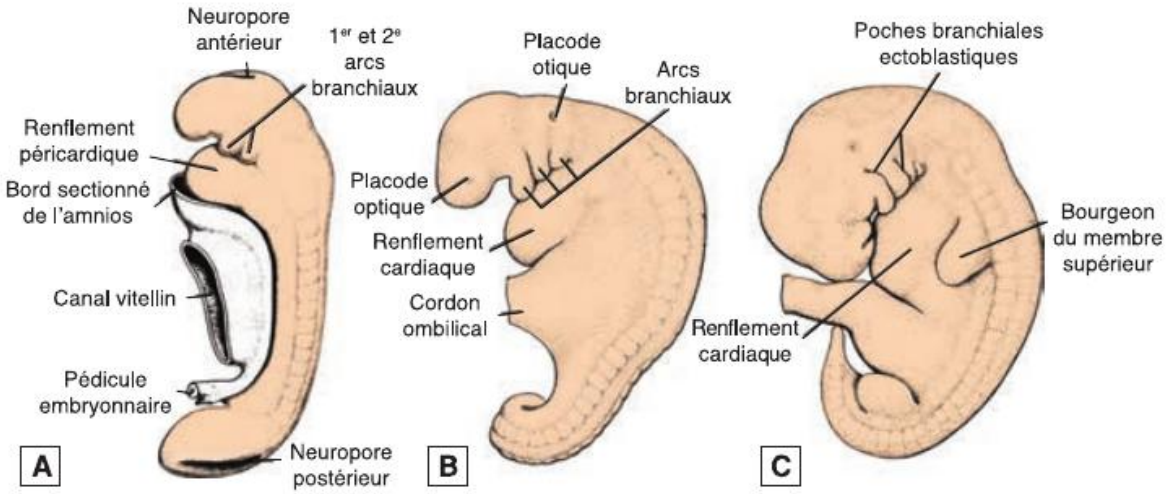


Figure 17.3 / Le développement des arcs branchiaux. **A.** Vers 25 jours. **B.** À 28 jours. **C.** À 5 semaines.

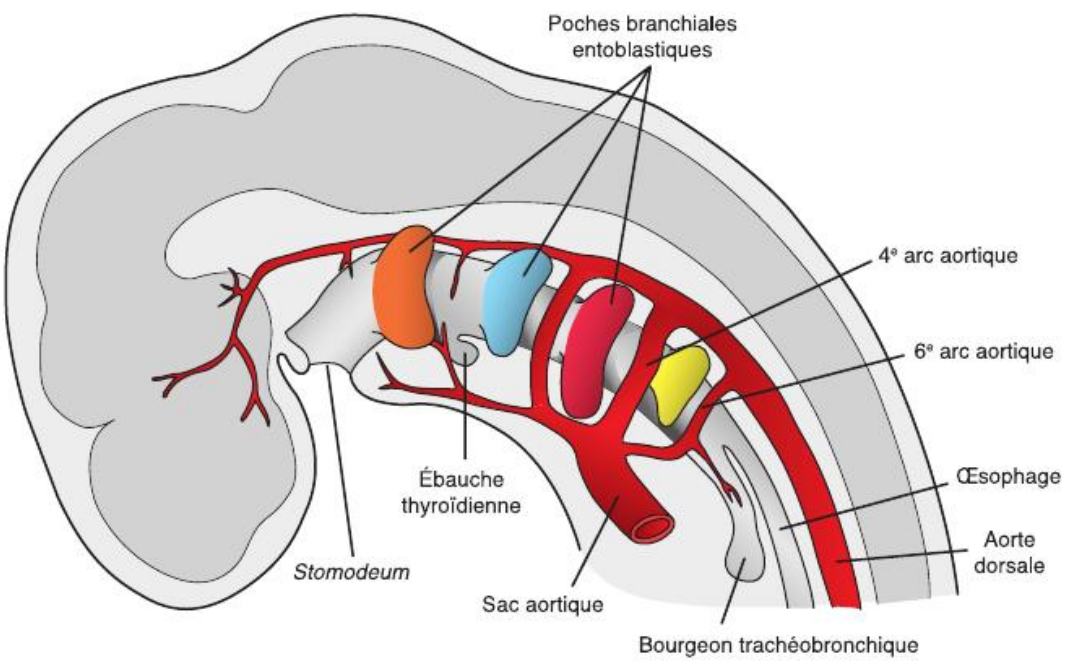


Figure 17.4 / Les poches branchiales entoblastiques, évaginations de la partie haute de l'intestin antérieur (intestin pharyngien). Remarquer l'ébauche de la thyroïde et les arcs aortiques.

Les arcs branchiaux ne contribuent pas seulement à la formation du cou. Ils jouent aussi un rôle important dans le développement de la face. À la fin de la 4e semaine, l'ébauche de la face est centrée par le *stomodeum*, flanqué latéralement de la première paire d'arcs branchiaux (Fig. 17.5). Chez l'embryon de 4 semaines et demi, on reconnaît cinq bourgeons mésenchymateux : les deux *bourgeons mandibulaires* (partie ventrale du premier arc) en arrière du *stomodeum*, les deux *bourgeons maxillaires* (partie dorsale du premier arc) latéralement, et le *bourgeon frontal* d'aspect arrondi situé en avant du *stomodeum*. Ultérieurement, le développement de la face sera complété par les *bourgeons nasaux* (Fig. 17.5). La différenciation des structures dérivées des arcs, poches et bourgeons dépend d'interactions épithéliomésenchymateuses.

ARCS BRANCHIAUX

Chaque arc branchial est constitué d'un axe mésenchymateux, tapissé extérieurement d'ectoblaste et intérieurement d'entoblaste (Fig. 17.6).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

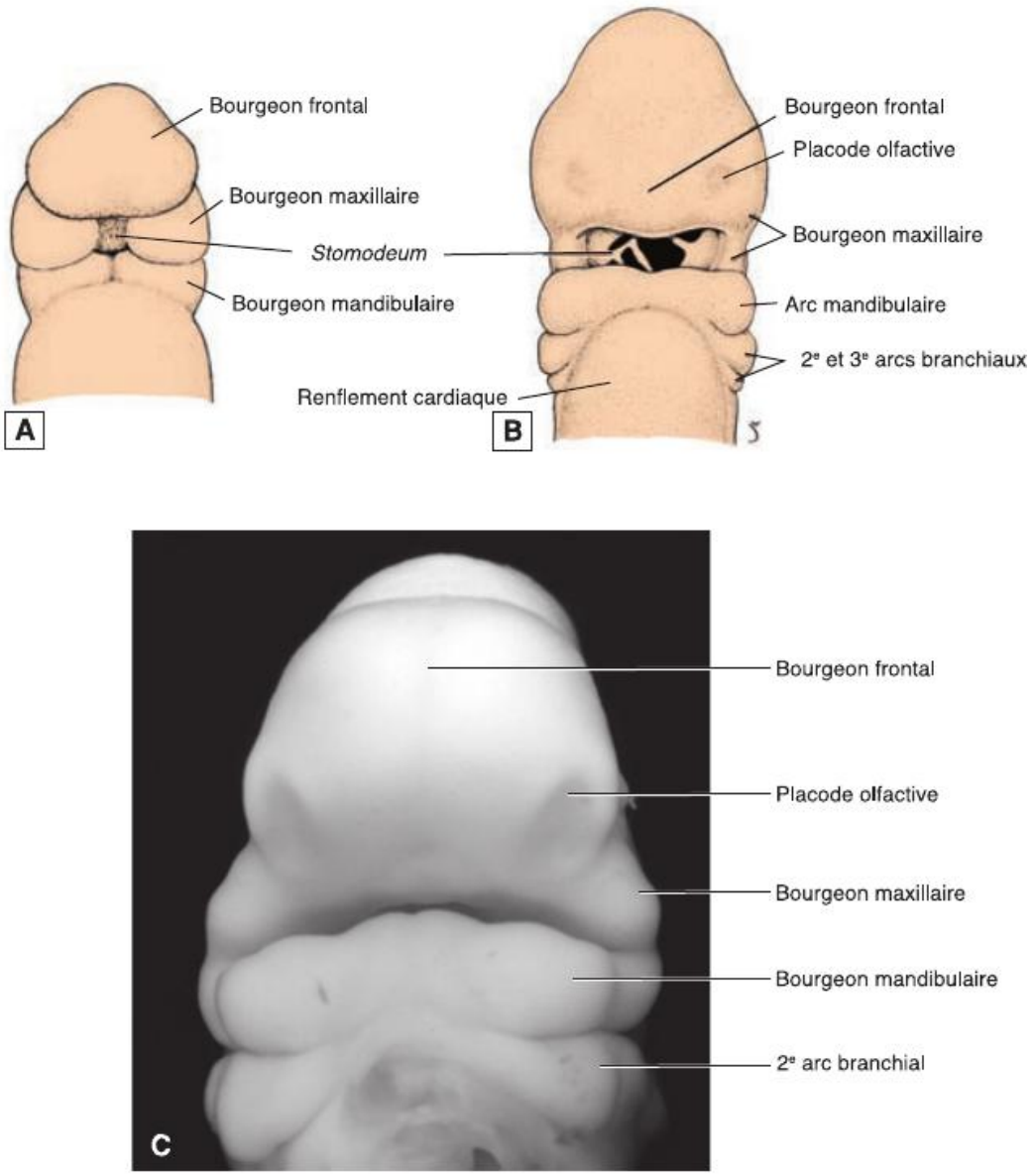


Figure 17.5 / A. Vue frontale d'un embryon d'environ 24 jours. Le stomodeum est clos par la membrane pharyngienne. Il est entouré des cinq bourgeons faciaux. **B.** Vue frontale d'un embryon un peu plus âgé (30 jours) montrant la disparition de la membrane pharyngienne et la formation de la placode olfactive. **C.** Microphotographie au microscope électronique à balayage d'un embryon humain à un stade similaire à **B** (sur le bourgeon frontal 28 jours).

On considère cinq arcs branchiaux numérotés de 1 à 6 car le 5e est rudimentaire et ne donne pas de dérivés chez l'homme. En plus du mésoblaste d'origine para-axial et latéral, l'axe des arcs reçoit un contingent non négligeable de *cellules des crêtes neurales* qui migrent dans les arcs branchiaux et vont contribuer à la formation du *squelette de la face*. Le mésoblaste local des arcs va donner naissance aux muscles de la tête et du cou. Chaque arc branchial est ainsi caractérisé par son propre *contingent musculaire*. L'innervation par un *nerf crânien* de ce contingent musculaire est spécifique et le nerf suit le muscle dans ses migrations (Fig. 17.6 et 17.7). Chaque arc a aussi son propre *composant artériel* (Fig. 17.4 et 17.6). Les dérivés de chaque arc sont résumés dans le tableau 17.1 avec leur innervation.

● Premier arc branchial

Le *premier arc*, ou *arc mandibulaire*, est constitué d'une courte partie dorsale, le *processus maxillaire*, qui s'étend jusqu'en arrière de la région oculaire, et d'une plus importante partie ventrale, le *processus mandibulaire* qui contient le *cartilage*

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

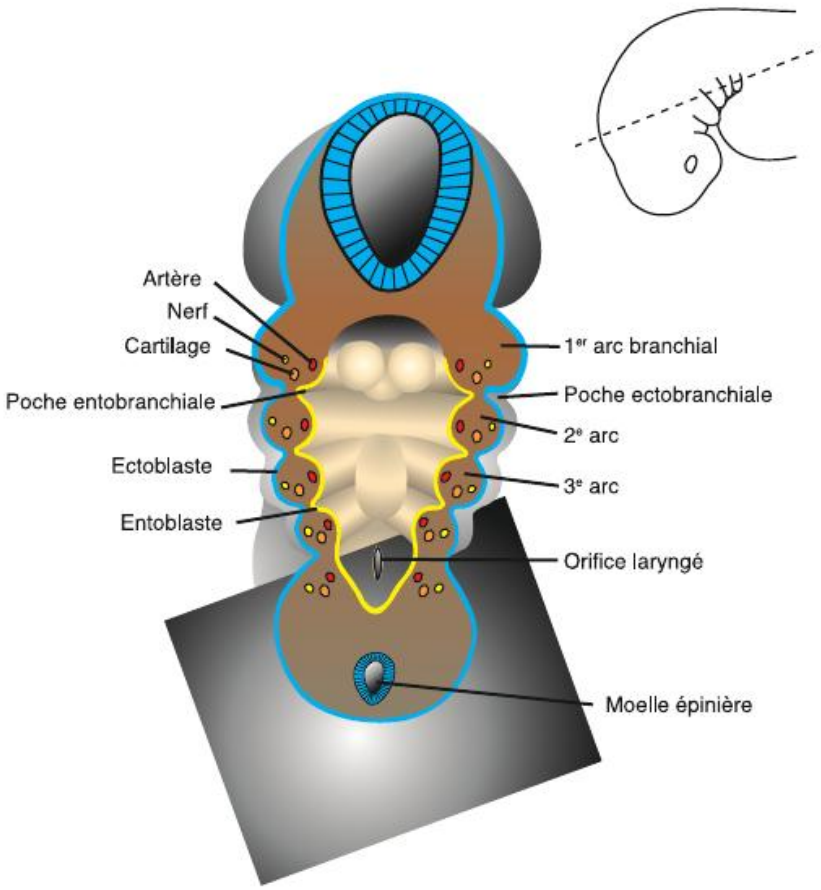


Figure 17.6 / Les arcs branchiaux en coupe transversale. Chaque arc est constitué d'un axe mésenchymateux dérivé du mésoblaste et de cellules qui ont migrées depuis les crêtes neurales. Ils sont tapissés intérieurement d'entoblaste et extérieurement d'ectoblaste. Chaque arc contient un élément cartilagineux, un nerf crânien, une artère (arcs aortiques) et un élément musculaire qui vont contribuer à la formation de la face et du cou. Entre les arcs se trouvent les poches branchiales entoblastiques intérieurement, et ectoblastiques extérieurement.

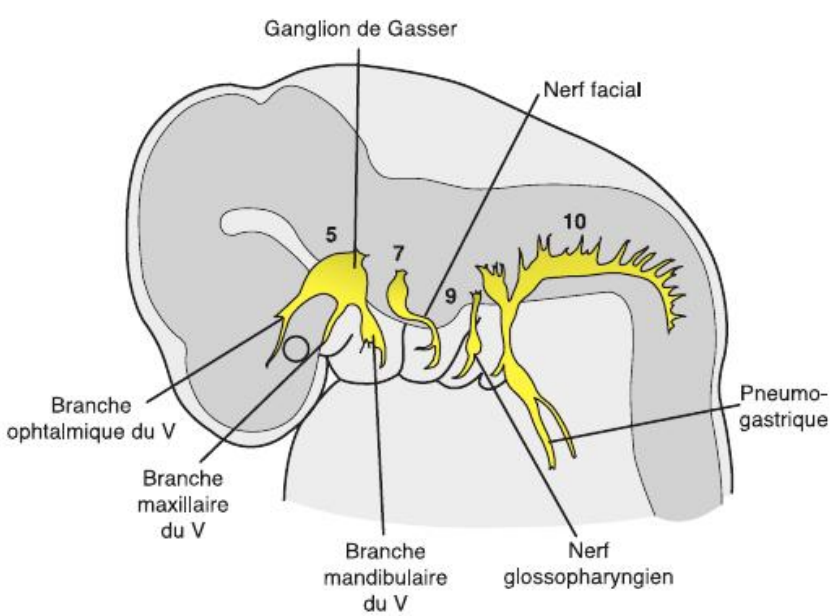


Figure 17.7 / Les muscles de chaque arc branchial sont innervés par le nerf crânien correspondant. Le trijumeau (V), nerf du premier arc, a trois branches : ophtalmique, maxillaire et mandibulaire. Le nerf du 2e arc est le nerf facial, le nerf du 3e arc est le glossopharyngien. Les muscles du 4e arc sont innervés par la branche laryngée supérieure du pneumogastrique, ceux du 6e arc par sa branche laryngée inférieure ou nerf récurrent.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

de Meckel (Fig. 17.5 et 17.8A) qui donneront plus tard les bourgeons maxillaire et mandibulaire de la face. Le mésenchyme du processus maxillaire donnera naissance par ossification membraneuse au *maxillaire*, à l'*os zygomatique* et à l'*apophyse zygomatique de l'os temporal* (Fig. 17.8B). De la même manière, la *mandibule* se forme secondairement par ossification membraneuse à partir du mésenchyme entourant le cartilage de Meckel. Une partie du cartilage de Meckel subit une transformation fibreuse et constituera le ligament sphénomandibulaire. Ultérieurement, le cartilage de Meckel est appelé à disparaître, exception faite de deux petits segments situés à son extrémité dorsale, qui persistent et vont former respectivement l'*enclume* et le *marteau* (Fig. 17.8B et 17.9). Ainsi, les processus maxillaire et mandibulaire contribuent de façon importante à la formation du squelette de la face par ossification membraneuse. Le 1er arc joue également un rôle dans la formation de l'oreille moyenne (voir chapitre 19).

Les muscles du 1er arc sont les *muscles masticateurs* (temporal, masséter, ptérygoïdiens), le *ventre antérieur du digastrique*, le *mylohyoïdien*, le *tenseur du tympan* et le *tenseur du voile du palais*. L'innervation des muscles du 1er arc est assurée par la *branche mandibulaire du trijumeau* (Fig. 17.7). Comme le mésenchyme du 1er arc contribue également à la formation du derme de la face, l'innervation sensitive cutanée de la face est fournie par ses branches *ophtalmique*, *maxillaire* et *mandibulaire*.

Les muscles des différents arcs branchiaux ne s'insèrent pas toujours sur les os ou cartilage de l'arc correspondant, mais peuvent migrer dans des régions voisines. On peut néanmoins retracer leur origine car ils conservent leur innervation par le nerf de l'arc.

● Deuxième arc branchial

Le cartilage du 2e *arc*, ou *arc hyoïdien*, est le *cartilage de Reichert* (Fig. 17.8B). Il donne naissance à l'*étrier*, à l'*apophyse styloïde de l'os temporal*, au *ligament stylohyoïdien*, et, par sa partie ventrale, à la *petite corne* ainsi qu'à la *partie crâniale* du *corps de l'os hyoïde* (Fig. 17.9). Les muscles de l'arc hyoïdien (*muscles de l'étrier, muscles stylohyoïdiens, ventre postérieur du digastrique, auriculaires et muscles peauciers de la face*) sont innervés par le *nerf facial*, nerf du 2e arc.

● Troisième arc branchial

Le *cartilage* du 3e arc donne la *partie caudale du corps* et la *grande corne de l'os hyoïde* (Fig. 17.9). Cet arc ne possède qu'un seul muscle, le *stylopharyngien*, qui est innervé par le nerf *glossopharyngien*, nerf du 3e arc (Fig. 17.7).

● Quatrième et sixième arcs branchiaux

Les cartilages de ces arcs fusionnent pour former les *cartilages thyroïde, cricoïde, aryténoïdes, corniculés, cunéiformes du larynx* (Fig. 17.9). Les muscles du 4e arc (*cricothyroïdien, releveur du voile du palais et constricteurs du pharynx*) sont innervés par le *nerf laryngé supérieur*, branche du pneumogastrique, ou nerf du 4e arc. Les *muscles intrinsèques du larynx* sont innervés par le *nerf récurrent* ou *nerf laryngé inférieur*, branche du pneumogastrique, nerf du 6e arc.

POCHES BRANCHIALES ENTOBLASTIQUES

L'embryon humain possède cinq paires de poches branchiales entoblastiques (ou poches entobranchiales) (Fig. 17.6 et 17.10) mais la dernière de ces poches est rudimentaire et souvent considérée comme un diverticule de la quatrième. Le *revêtement entoblastique* de ces poches donne naissance à un certain nombre de dérivés importants. Nous étudierons séparément le devenir de chacune, résumé dans le tableau 17.2.

Tableau 17.2 / Dérivés des poches entobranchiales.

Poche branchiale	Dérivés
1	Caisse du tympan Trompe d'Eustache
2	Amygdales palatines Loge amygdalienne
3	Parathyroïdes inférieures Thymus
4	Parathyroïdes supérieures : corps ultimobranchial (cellules à calcitonine de la thyroïde)

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

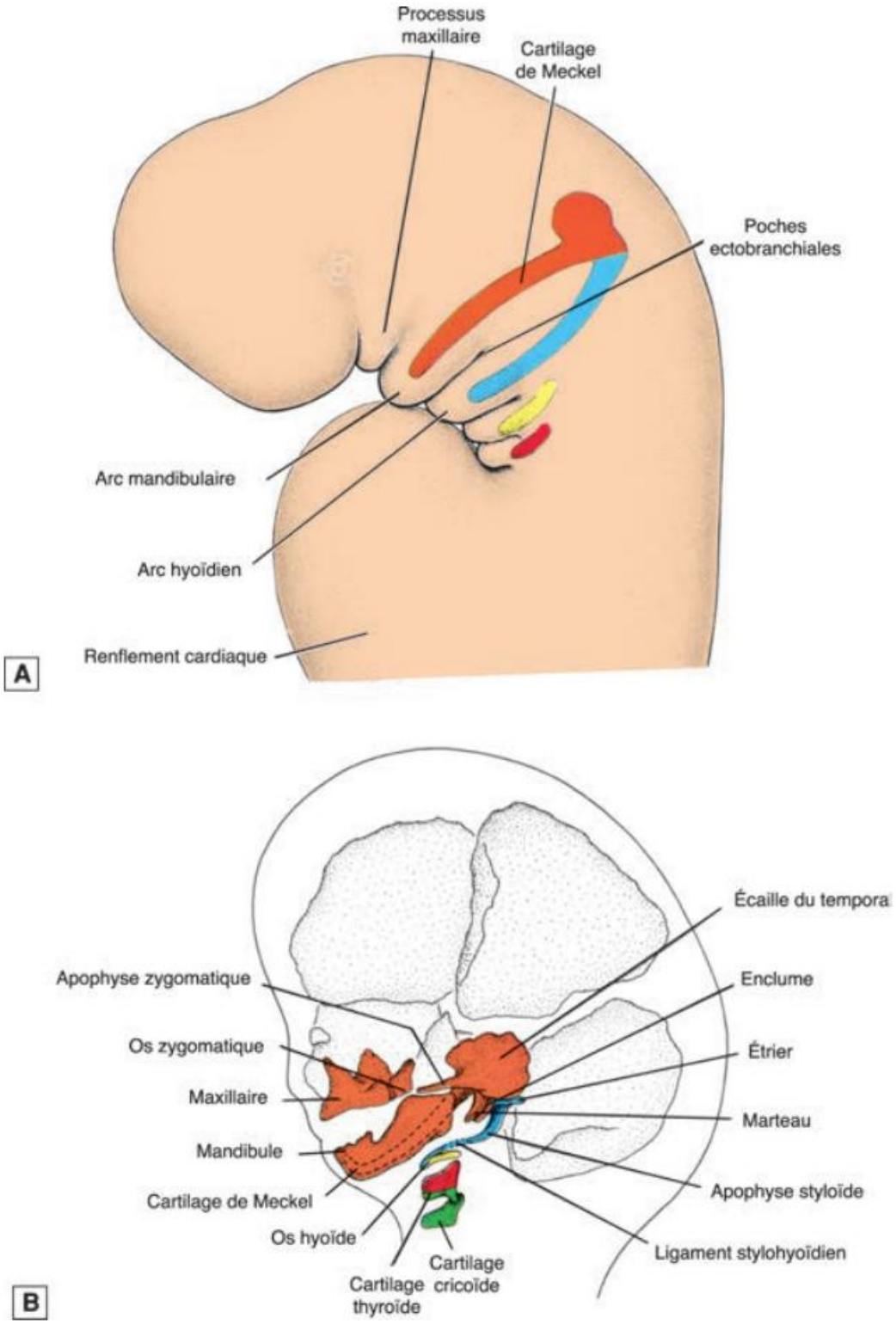


Figure 17.8 / **A.** Vue latérale de la région céphalique et cervicale d'un embryon de 4 semaines, montrant la formation des os de la face et du cou à partir des cartilages branchiaux. **B.** Vue semblable d'un fœtus plus âgé, montrant les dérivés des cartilages branchiaux. Certains s'ossifient, d'autres disparaissent ou deviennent des ligaments. Le processus maxillaire donne le maxillaire, le cartilage de Meckel sert de support pour l'ossification membraneuse de la mandibule à partir du mésenchyme avoisinant.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

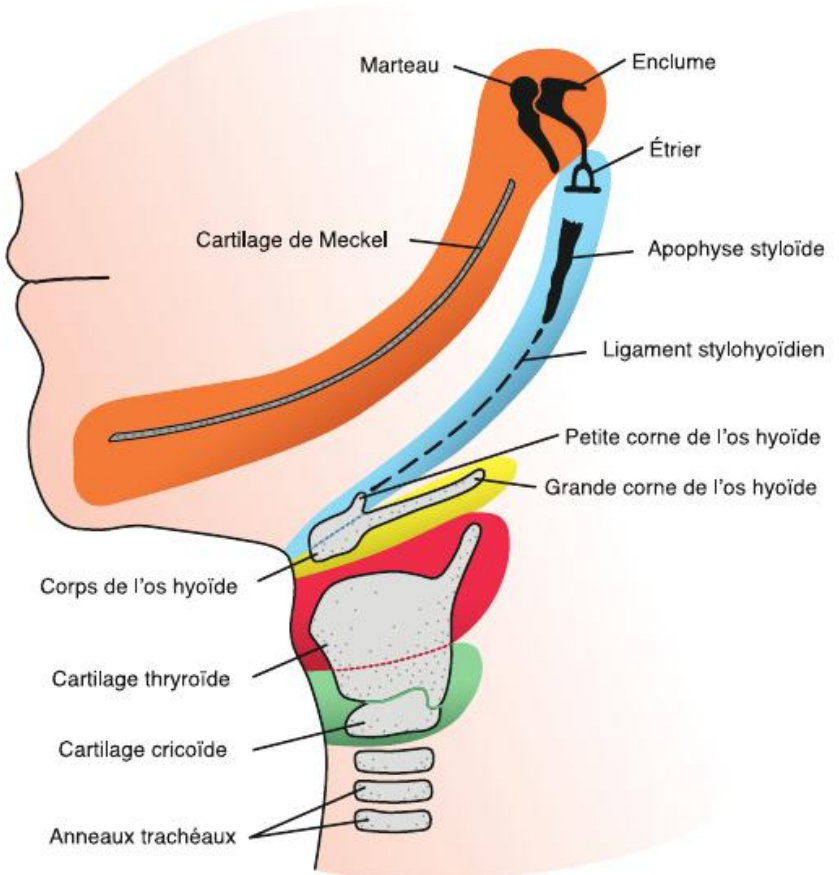


Figure 17.9 / Structures définitives formées à partir des composants cartilagineux des arcs branchiaux.

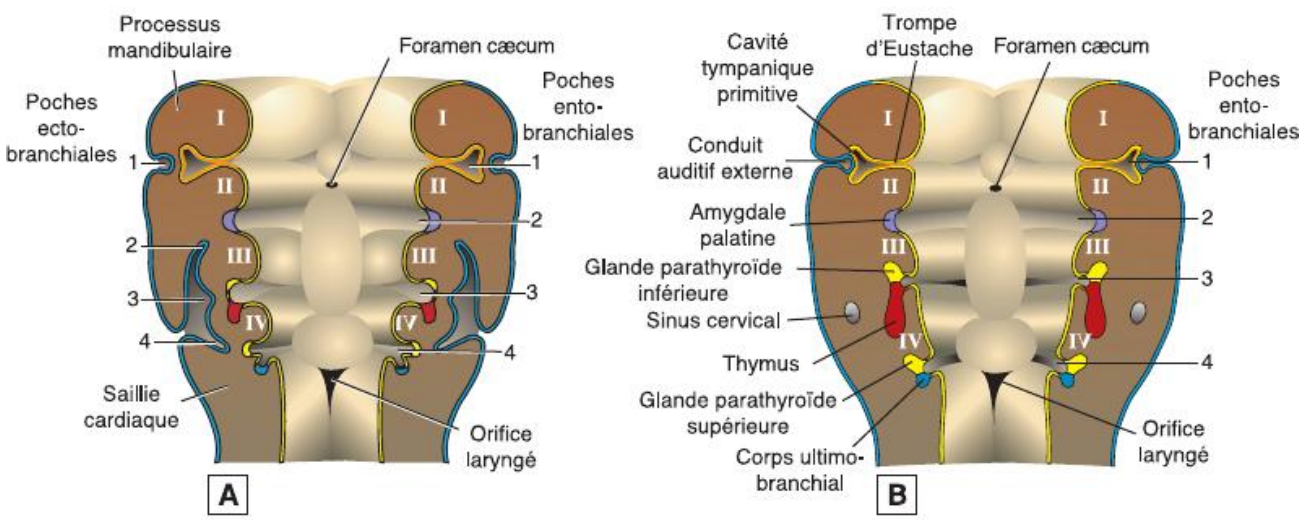


Figure 17.10 / **A.** Le développement des poches branchiales ectoblastiques et entoblastiques. Remarquer comment le 2e arc recouvre les 3e et 4e, enfouissant en profondeur les 2e, 3e et 4e poches ectoblastiques. **B.** Les reliquats des 2e, 3e et 4e poches ectoblastiques constituent temporairement le sinus cervical qui normalement disparaîtra. Remarquer également les dérivés issus de l'évolution de l'épithélium tapissant les poches branchiales entoblastiques.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Première poche entobranchiale

La 1re poche entobranchiale constitue un diverticule tubulaire, le *récessus tubotympanique*, qui vient au contact de l'épithélium de la 1re poche ectoblastique, futur *conduit auditif externe* (Fig. 17.10). La partie distale de ce diverticule s'élargit en une structure sacculaire, la *cavité tympanique primitive*, future *oreille moyenne*. La partie proximale reste étroite et forme le *canal pharyngotympanique*, ou *trompe d'Eustache*. Le revêtement entoblastique de la *cavité tympanique* participe à la formation du *tympan* (voir chapitre 19).

Deuxième poche entobranchiale

Elle s'oblitère en presque totalité. Dans la partie restante apparaît une prolifération épithéliale qui forme des bourgeons qui pénètrent dans le mésenchyme environnant. Ces bourgeons seront envahis secondairement par du tissu mésoblastique pour former l'ébauche des *amygdales palatines* (Fig. 17.10). Du 3e au 5e mois apparaît au niveau de l'amygdale une infiltration progressive de tissu lymphoïde. Cette poche branchiale persiste en partie et constitue chez l'adulte la *loge amygdalienne* (*fosse tonsillaire*).

Troisième poche entobranchiale

Les 3e et 4e poches entobranchiales présentent à leur extrémité distale deux récessus ventral et dorsal (Fig. 17.10). À la 5e semaine du développement, l'épithélium du récessus dorsal de la 3e poche se différencie en *tissu parathyroïdien*, tandis que le récessus ventral forme l'ébauche du *thymus* (Fig. 17.10). Les ébauches glandulaires perdent leurs connexions avec la paroi pharyngienne et le thymus migre en direction caudale et médiale, entraînant avec lui la *parathyroïde* (qui deviendra la *parathyroïde inférieure*) (Fig. 17.11).

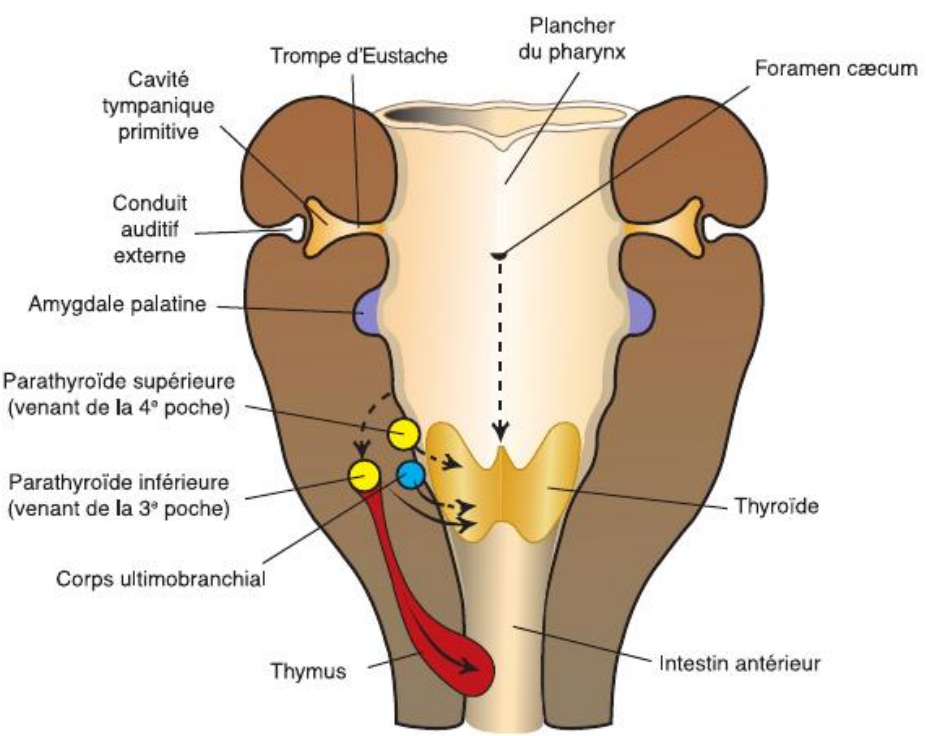


Figure 17.11 / Migration du thymus, des parathyroïdes et du corps ultimobranchial (vue antérieure). La thyroïde, provenant de la paroi ventrale du pharynx au niveau du foramen cæcum, migre en avant des premiers anneaux trachéaux.

www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

L'essentiel de l'ébauche du thymus rejoint rapidement sa situation définitive dans le thorax, où elle fusionne avec son homologue du côté opposé. Sa portion caudale, se segmente en petits fragments. Ces amas disparaissent habituellement, mais ils peuvent parfois persister et sont alors enchâssés dans la thyroïde ou isolés en îlots thymiques accessoires.

Le développement du thymus se poursuit après la naissance et jusqu'à la puberté. Chez le jeune enfant, la glande occupe une place importante dans le thorax, entre sternum en avant, péricarde et gros vaisseaux en arrière. Chez l'adulte, la glande s'atrophie. Elle est envahie par du tissu adipeux et devient difficilement reconnaissable.

Le tissu parathyroïdien de la 3e poche entobranchiale viendra en définitive reposer sur la face dorsale de la thyroïde pour former chez l'adulte la *parathyroïde inférieure* (Fig. 17.11).

● Quatrième poche entobranchiale

Le revêtement épithélial du récessus dorsal de cette poche donne la *parathyroïde supérieure*. Après avoir perdu ses connexions avec la paroi du pharynx, la parathyroïde supérieure vient s'amarrer à la thyroïde, qui effectue sa migration en direction caudale. Elle se retrouvera en définitive située à la face dorsale de cette glande (Fig. 17.11). La partie ventrale de cette poche constitue un diverticule qui donnera naissance au *corps ultimobranchial*, qui s'incorporera ultérieurement dans la thyroïde. Chez l'adulte, les cellules du corps ultimobranchial donnent naissance aux *cellules parafolliculaires* ou *cellules C* de la thyroïde, qui sécrètent la *calcitonine*, hormone jouant un rôle majeur dans la régulation de la calcémie (Tab. 17.2).

POCHES BRANCHIALES ECTOBLASTIQUES

L'embryon de 5 semaines est caractérisé par la présence de quatre poches branchiales ectoblastiques (ectobranchiales) (Fig. 17.6), dont seule la première participe à la constitution définitive de l'embryon. La partie dorsale de cette poche progresse dans le mésoblaste sous-jacent à la rencontre de la 1re poche entobranchiale. Elle donne naissance au *conduit auditif externe* (Fig. 17.10 et 17.11). Le feuillet épithélial qui forme le fond de ce conduit participe à la constitution du *tympan* (voir chapitre 19).

Comme le mésoblaste du 2e arc prolifère activement, il se développe en direction caudale et recouvre les 3e et 4e arcs. En définitive, le 2e arc fusionne avec la *saillie cardiaque* qui marque la partie inférieure du cou (Fig. 17.10). De cette façon, les 2e, 3e et 4e poches ectobranchiales sont progressivement enfouies et perdent leur connexion avec l'extérieur (Fig. 17.10B). Les poches ectobranchiales forment temporairement une cavité tapissée d'ectoblaste, le *sinus cervical*, qui par la suite disparaît complètement.

RÉGULATION MOLÉCULAIRE DU DÉVELOPPEMENT DE LA FACE

Les cellules des crêtes neurales dérivent des cellules neuroépithéliales adjacentes à la surface de l'ectoblaste tout au long des bords de la gouttière neurale. Les signaux émis par BMP sont importants pour spécifier cette région ; ils régulent l'expression de *WNT1*, ce qui va provoquer la transition épithéliomésenchymateuse des cellules des crêtes neurales et leur migration dans le mésenchyme environnant (voir chapitre 6, p. 90). Au niveau du cerveau postérieur (rhombencéphale), les cellules des crêtes neurales proviennent des *rhombomères* constituant des constrictions successives (Fig. 17.12 et voir Fig. 18.31), au nombre de huit (R1-R8). Ces cellules des crêtes neurales migrent pour peupler des arcs branchiaux de manière spécifique, et ce en trois vagues successives : celles de R1 et R2 migrent vers le 1er arc accompagnées de cellules des crêtes venant de la partie postérieure du mésencéphale ; celles provenant de R4 migrent vers le 2e arc ; celles venant de R6 et R7 migrent vers les arcs 4 à 6 (Fig. 17.12). La distinction de ces trois vagues est facilitée par le fait qu'il y a très peu de cellules des crêtes neurales issues des rhombomères R3 et R5. Celles qui en sont originaires rejoignent les autres vagues de migration. Ces trois vagues distinctes sont importantes car elles fournissent la clé du guidage des axones

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

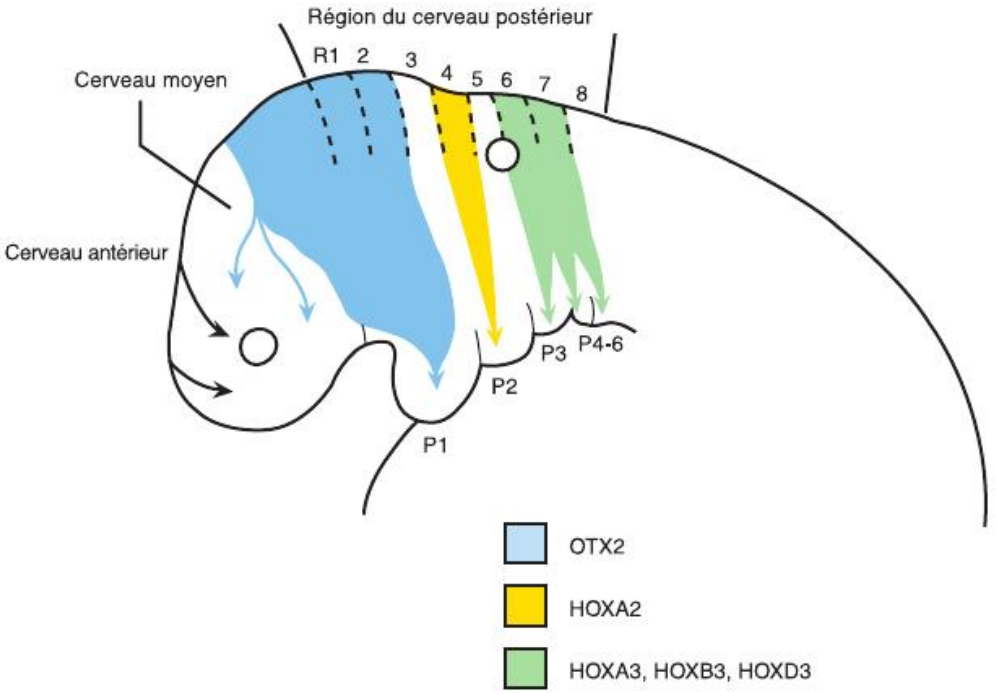


Figure 17.12 / Dessin montrant les voies de migration des cellules des crêtes neurales, depuis la gouttière neurale vers la face et les arcs branchiaux. Depuis la région du cerveau postérieur, les cellules des crêtes neurales migrent à partir des rhombomères. Ceux-ci expriment des gènes *HOX* avec des distributions spécifiques (le cerveau moyen et les rhombomères 1 et 2 expriment le facteur de transcription OTX2 ; voir aussi Fig. 18.31) et les cellules des crêtes neurales importent et conservent ce mode d'expression dans les arcs branchiaux. Noter aussi qu'il y a trois vagues de migration de cellules des crêtes neurales et que les cellules des rhombomères 3 et 5 ne contribuent pratiquement pas à ces vagues. Ces trois vagues sont importantes parce qu'elles servent de guide pour la croissance des nerfs crâniens à partir de leurs ganglions afin d'établir des connexions dans le cerveau postérieur (voir aussi Fig. 18.40).

provenant des ganglions se formant au niveau de la tête et de la région du cou, dont les ganglions trigéminal, géniculé (ou facial), vestibulo-acoustique, inférieur du nerf glossopharyngien, et du vague. Ces ganglions proviennent de cellules des crêtes neurales et de cellules dérivant des placodes épibranchiales (voir chapitre 18). Les axones venant du ganglion trigéminal pénètrent dans le cerveau postérieur au niveau de R2, ceux provenant du ganglion géniculé et stato-acoustique au niveau de R4 et ceux provenant du ganglion inférieur du nerf glossopharyngien et du ganglion du nerf vague au niveau de R6 et R7. Cela rend donc compte des trois vagues migratoires des cellules des crêtes neurales. Aucun axone ne se projette dans R3 et R5.

Les cellules des crêtes neurales qui colonisent les arcs branchiaux en forment les constituants squelettiques caractéristiques. Auparavant, on pensait que les cellules des crêtes neurales régulaient le développement de ces éléments squelettiques mais, maintenant, il est clair que ce processus est contrôlé par l'entoblaste des poches branchiales. La formation de ces poches survient avant la migration des cellules des crêtes neurales et se fait même en leur absence. Les poches sont formées par la migration de cellules entoblastiques en position latérale, sous l'influence des facteurs de croissance fibroblastique (FGF). Lorsque les poches se forment, elles expriment une séquence de gènes très caractéristique (Fig. 17.13). *BMP7* est exprimé dans la partie postérieure de l'entoblaste de chaque poche, *FGF8* dans la partie antérieure. L'expression de *PAX1* est limitée à la partie la plus dorsale de l'entoblaste, dans le fond de chaque poche. De plus, *SHH* est exprimé dans l'entoblaste postérieur des 2^{e} et 3^{e} poches. Ce mode d'expression régule la différenciation du mésenchyme de l'arc branchial correspondant en structures squelettiques spécifiques. Cependant, ce processus dépend aussi du mésenchyme et représente un autre exemple d'interaction épithé-

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

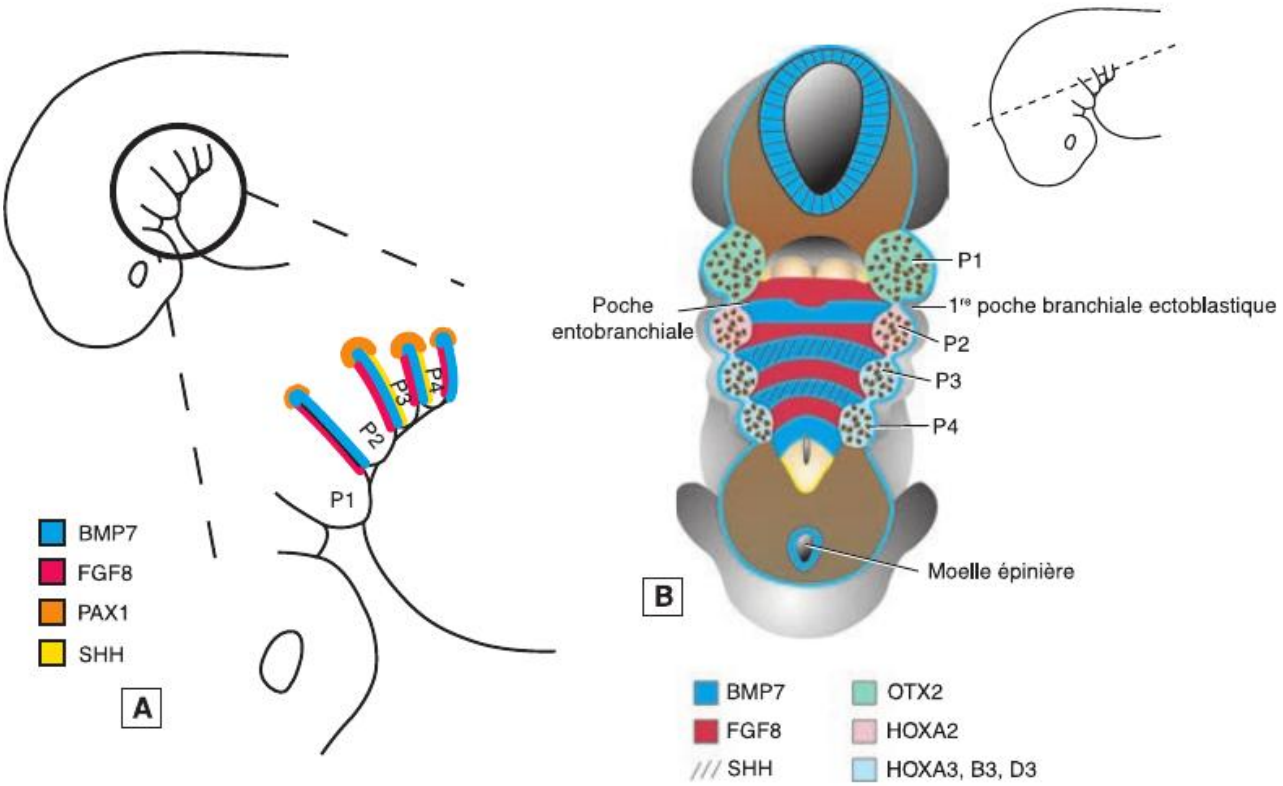


Figure 17.13 / A, B. Illustration du mode d'expression des gènes dans l'entoblaste et le mésenchyme des arcs branchiaux. L'entoblaste est responsable du développement squelettique des arcs mais la réponse du mésenchyme à ces signaux est dictée par les gènes que le mésenchyme exprime lui-même. L'expression des gènes dans l'entoblaste des poches branchiales se fait selon un mode spécifique : *FGF8* est exprimé dans la région antérieure de chaque poche, *BMP7* est exprimé dans la région postérieure. SHH est exprimé dans la région postérieure des poches 2 et 3 tandis que *PAX1* est exprimé dans la région la plus dorsale de chaque poche (**A, B**). Les modes d'expression du mésenchyme sont établis par les cellules des crêtes neurales qui migrent dans les arcs et emmènent avec elles vers les arcs, le code d'expression de leur rhombomère d'origine (ou aussi du cerveau moyen dans le cas du premier arc) (**B**) (voir aussi les Fig. 17.12 et 18.31).

liomésenchymateuse. Dans ce cas, la réponse du mésenchyme aux signaux entoblastiques dépend des facteurs de transcription exprimés dans ce mésenchyme. Ces facteurs de transcription comprennent les gènes *HOX* et d'autres exprimés par les cellules des crêtes neurales qui ont migré dans les arcs branchiaux.

Ces dernières ont le mode d'expression spécifique de leur rhombomère d'origine (Fig. 17.12). La disposition elle-même des rhombomères est établie par l'expression de certains gènes *HOX* dans le cerveau postérieur (voir chapitre 18) que les cellules des crêtes neurales conservent lors de leur migration. Le 1er arc est *HOX* négatif, mais exprime cependant *OTX2*, un homéogène exprimé dans le cerveau moyen. Le second arc exprime *HOXA2*. Les arcs 3 à 6 expriment les membres du 3e groupe paralogue de gènes *HOX*, *HOXA3*, *HOXB3* et *HOXD3* (Fig. 17.13B). L'expression différentielle spécifique de ces facteurs de transcription permet à chaque arc de répondre différemment aux signaux émanant des poches entoblastiques, de telle sorte que le 1er arc forme le maxillaire et la mandibule, le 2e arc l'os hyoïde, etc.

Le reste du squelette de la face – les régions moyenne et supérieure de la face – dérive aussi des cellules des crêtes neurales qui migrent dans le bourgeon frontal (Fig. 17.12). Dans cette région, les signaux émanant de l'ectoblaste superficiel et des zones sous-jacentes du neuroépithélium régulent le devenir du mésenchyme. À nouveau, il apparaît que *SHH* et *FGF8* jouent un rôle majeur dans la différenciation de cette région, mais les interactions géniques spécifiques ne sont pas encore connues.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Applications cliniques

Anomalies congénitales des arcs et poches branchiales

Thymus et parathyroïdes ectopiques

Du fait de la migration des tissus glandulaires dérivés des poches branchiales entoblastiques, il n'est pas rare d'en retrouver des vestiges sur le trajet de cette migration. Cela est particulièrement le cas du thymus, qui peut laisser des vestiges cervicaux, et des parathyroïdes, sujettes à des variations de position. Ces variations concernent particulièrement les parathyroïdes inférieures, qui peuvent être situées au voisinage de la bifurcation carotidienne.

Fistules branchiales et kystes latéraux du cou

Les *fistules branchiales* surviennent si, anormalement, le 2e arc ne vient pas recouvrir le 3e et le 4e. Des reliquats des 2e, 3e et 4e poches branchiales ectoblastiques peuvent demeurer en communication avec l'extérieur par un étroit canal que l'on appelle fistule branchiale (Fig. 17.14A). Une telle fistule, que l'on retrouve à la face latérale du cou, au bord antérieur du *muscle sterno-cléido-mastoïdien*, draine habituellement un *kyste cervical latéral* (Fig. 17.14B). Ces kystes sont des reliquats du sinus cervical et siègent le plus habituellement dans la région sous-angulo-maxillaire (Fig. 17.15). On peut les trouver sur toute la longueur du bord antérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien. Il est fréquent que ces kystes latéraux du cou ne soient pas reconnus à la naissance et ne se manifestent que tardivement, à l'occasion d'une augmentation secondaire de volume.

Les *fistules branchiales internes*, plus rares, surviennent lorsque le sinus cervical entre en communication avec la lumière du pharynx par un petit canal s'ouvrant généralement dans la loge amygdalienne (Fig. 17.14C). L'existence de telles fistules montre qu'il peut y avoir, à un moment donné du développement, un véritable contact entre les 2es poches entoblastique et ectoblastique.

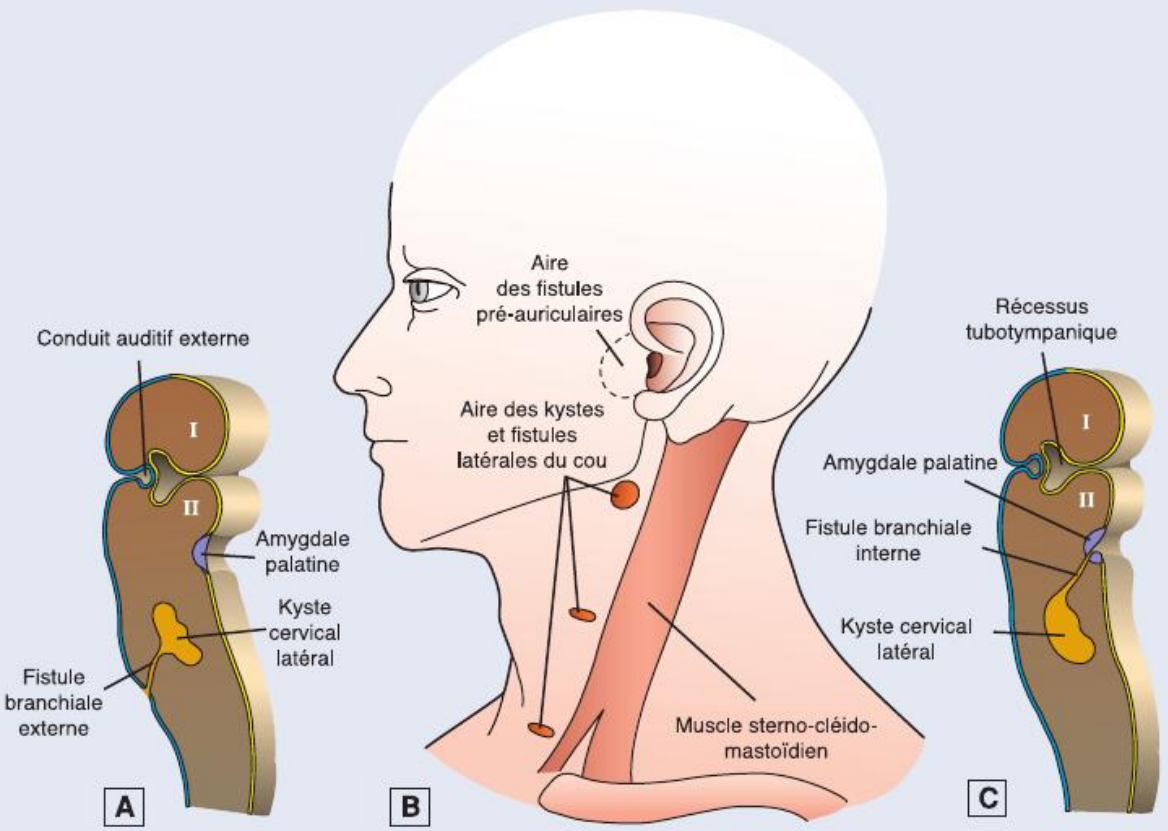


Figure 17.14 / A. Kyste latéral du cou s'ouvrant à la peau par une fistule branchiale. **B.** Siège des kystes et fistules cervicales latérales, le long du bord antérieur du sterno-cléido-mastoïdien. Remarquer également le siège des fistules pré-auriculaires. **C.** Kyste cervical latéral s'ouvrant dans le pharynx au niveau de l'amygdale palatine.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 17.15 / Kyste latéral du cou d'origine branchiale. Ces kystes sont toujours situés à la partie latérale du cou, au bord antérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien. Ils siègent fréquemment sous l'angle de la mâchoire et se révèlent tardivement.

Malformations cervicofaciales liées aux cellules des crêtes neurales

Le rôle des *cellules des crêtes neurales* (Fig. 17.2) est essentiel dans le développement des régions craniofaciales. Les anomalies les affectant entraînent de sévères malformations craniofaciales. Comme ces cellules contribuent également au *cloisonnement aorticopulmonaire* (voir chapitre 13, p. 233), l'association est fréquente avec des malformations cardiovasculaires : persistance d'un tronc artériel commun, tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux. Ces cellules sont particulièrement sensibles à l'action de facteurs tératogènes tels l'alcool et l'acide rétinoïque. Les principaux exemples de malformations craniofaciales liées à une anomalie du développement des cellules des crêtes neurales sont :

- la *dysostose mandibulofaciale* (*syndrome de Treacher-Collins*). Elle associe une hypoplasie du maxillaire, de la mandibule et des arcades zygomatiques qui peuvent être absentes. On peut observer aussi une fente palatine, et des malformations de l'oreille externe ainsi qu'une atrésie du conduit auditif et des anomalies des osselets conduisant à des troubles de l'audition (surdité de transmission). Les yeux sont aussi concernés avec une obliquité vers le bas des fentes palpébrales et un colobome de la paupière inférieure. La malformation (1/50 000 nouveau-nés) se transmet par hérédité autosomique dominante mais 60 % des cas sont dus à une mutation *de novo*. Des mutations du gène *TCOF1* (en 5q32) sont retrouvées le plus souvent. Ce gène code pour une protéine nucléolaire appelée *treacle* qui apparait nécessaire pour prévenir l'apoptose des cellules des crêtes neurales et maintenir leur prolifération. *Treacle* n'intervient pas dans les phénomènes de migration qui se déroulent normalement dans cette pathologie. Bien que la plupart des cas soient d'origine génétique, des phénocopies ont été produites chez l'animal en laboratoire par exposition à des doses tératogènes d'acide rétinoïque. Ces expériences laissent penser qu'une origine tératogène extérieure est également possible chez l'homme ;
- le *syndrome de Pierre Robin*, peut survenir isolément ou associé à d'autres malformations. Comme le syndrome de Treacher-Collins, il affecte le 1er arc et entraîne une forte hypoplasie mandibulaire. Il est caractérisé par la triade : micrognathie, division palatine, glossoptose (refoulement de la langue vers l'arrière) (Fig. 17.16A). La malformation peut être d'origine génétique ou due à des facteurs d'environnement. Elle peut également être causée par une compression du menton contre le thorax en cas d'oligoamnios. La malformation initiale est l'arrêt de croissance de la mandibule. Il s'ensuit un refoulement de la langue qui s'incarcère dans les fosses nasales et empêche le développement et la fusion des processus palatins. La fréquence est de 1 cas sur 8 500 naissances ;
- le *syndrome de délétion 22q11.2*. C'est la délétion la plus courante chez l'homme (1 cas sur 4 000 naissances). Elle présente des tableaux cliniques variés identifiés sous différents noms, dont le syndrome de DiGeorge, le syndrome vélo-cardio-facial (Fig. 17.16B et 17.16C), le syndrome de Shprintzen, le syndrome des anomalies conotroncales et de la face et l'aplasie ou hypoplasie thymique congénitale. Elle conduit à des malformations cardiovasculaires (tronc artériel commun, coarctation de l'aorte) associée à une dysmorphie

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 17.16 / Malformations craniofaciales liées probablement à une atteinte des cellules des crêtes neurales au cours de leur développement. **A.** Syndrome de Pierre Robin. Remarquer l'importante hypoplasie mandibulaire (micrognathie) qui provoque un blocage de la langue au niveau du palais en formation, entraînant une fente palatine. **B et C.** Syndromes de délétion 22q11.2. Syndrome de DiGeorge : **B.** remarquer la petite bouche, le philtrum quasi absent, un pont nasal proéminent, la micrognathie et les petites oreilles malformées positionnées vers l'arrière. **C.** Syndrome vélo-cardio-facial : cet enfant présente une dysmorphie faciale modérée, en particulier une hypoplasie du zygomatique, une micrognathie, une lèvre supérieure proéminente et de grandes oreilles. **D.** Microsomie hémifaciale (syndrome oculo-auriculo-vertébral, syndrome de Goldenhar). Noter les oreilles anormales avec des molluscum pendulum et le menton hypoplasique.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

faciale et une aplasie ou hypoplasie thymique. Toutes ces anomalies résultent d'une délétion au niveau du bras long du chromosome 22. Des résultats récents montrent que des mutations du gène *TBX1* (*T-box DNA binding transcription factor 1*) situé dans la zone de délétion, provoquent le même type de syndrome, sans délétion. De plus, la variabilité de la régulation de l'expression de *TBX1* pourrait expliquer le large spectre de phénotypes observés. Ce syndrome est caractérisé par une grande variété dans la nature et l'intensité des malformations, mais ces enfants présentent le plus souvent des malformations du cœur et des arcs aortiques, une dysmorphie faciale modérée, des troubles de l'apprentissage et des infections fréquentes dues à l'aplasie ou à l'hypoplasie thymique qui perturbe la réponse immunitaire de type T. Nombre de ces enfants ont aussi des convulsions dues à une hypocalcémie liée au développement anormal des parathyroïdes. Plus tard, ces personnes présentent davantage de risques de maladie mentale, y compris une schizophrénie, et de dépression. Ces ensembles malformatifs sont dus pour partie à un développement anormal des cellules des crêtes neurales qui contribuent à la plupart des territoires porteurs d'anomalies. Même les anomalies thymiques et parathyroïdiennes sont concernées car les cellules des crêtes neurales contribuent au mésenchyme dans lequel les cellules entoblastiques issues des poches branchiales migrent. Les cellules entoblastiques constituent le parenchyme du thymus et de la parathyroïde, les cellules des crêtes neurales, le tissu conjonctif (Fig. 17.10). Sans ce mésenchyme, il n'y a pas l'interaction entoblaste-mésenchyme indispensable à la différenciation de ces glandes ;

- la *microsomie hémifaciale* (*syndrome oculo-auriculo-vertébral, syndrome de Goldenhar*), associe des anomalies osseuses craniofaciales affectant le maxillaire, le temporal, le zygomatique (qui sont réduits en taille et aplatis) avec des anomalies de l'oreille (microtie, anotie), de l'œil (tumeurs et kystes dermoïdes du globe oculaire), et des vertèbres (blocs vertébraux, hémivertèbres, *spina bifida*) (Fig. 17.16D). La fréquence de cette malformation est de 1 cas sur 5 600 naissances. Elle est asymétrique dans 65 % des cas. Dans 50 % des cas, elle est associée à d'autres malformations, comme des anomalies cardiaques (tétralogie de Fallot et anomalies du cloisonnement ventriculaire). Les causes de cette microsomie hémifaciale sont inconnues.

LANGUE

La langue apparaît vers la 4e semaine du développement embryonnaire, sous forme de deux *renflements linguaux latéraux*, et d'un *renflement médial*, le *tuberculum impar* (Fig. 17.17A). Ces trois renflements résultent d'une prolifération mésoblastique à la partie ventrale de l'arc mandibulaire. Un 2e renflement médian, la *copula* ou *éminence hypobranchiale*, se forme aux dépens du mésoblaste des 2e et 3e arcs ainsi que d'une partie du 4e. Enfin, un 3e renflement médian, constitué par la partie postérieure du 4e arc, marque le développement de l'épiglotte. Immédiatement derrière lui se trouve l'*orifice laryngé*, flanqué des *renflements aryténoïdes* (Fig. 17.17).

Les renflements linguaux augmentent de volume, recouvrent le *tuberculum impar* et fusionnent pour former les deux tiers antérieurs ou corps de la langue (Fig. 17.17). La muqueuse du corps de la langue, qui provient ainsi du 1er arc branchial, est innervée par la *branche mandibulaire du nerf trijumeau*. Le tiers postérieur de la langue est séparé du corps par un sillon en forme de V, le *V lingual* (Fig. 17.17B).

La partie postérieure, ou base de la langue, se forme à partir des 2e et 3e arcs, ainsi que d'une partie du 4e. Sa muqueuse est innervée chez l'adulte par le *nerf glossopharyngien*, ce qui montre que les éléments provenant du 3e arc ont pris le dessus sur ceux issus du 2e.

La partie toute postérieure de la langue et l'épiglotte sont innervées par le *nerf laryngé supérieur*, témoignant de leur développement à partir du 4e arc. Certains muscles de la langue semblent se différencier *in situ*, mais la plupart dérivent de myoblastes issus des *somites occipitaux*. Les muscles de la langue sont innervés par le *nerf grand hypoglosse*.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

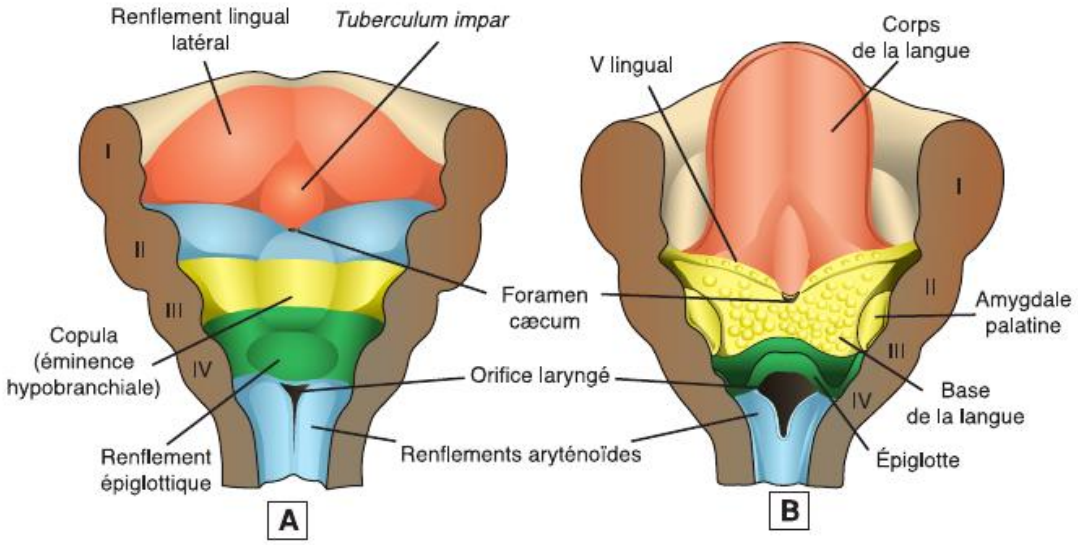


Figure 17.17 / Vue supérieure de la partie ventrale des arcs branchiaux montrant le développement de la langue. Les chiffres I à IV marquent le plan de section des arcs branchiaux. **A.** À 5 semaines (environ 6 mm). **B.** À 5 mois. Remarquer le foramen cæcum, origine de l'ébauche thyroïdienne.

L'innervation sensitive de la langue se comprend aisément. L'innervation des deux tiers antérieurs est assurée par le *trijumeau*, nerf du 1er arc. Celle du tiers postérieur provient du *glossopharyngien* et du *vague*, nerfs des 3e et 4e arcs. L'*innervation sensorielle* (*goût*) des deux tiers antérieurs provient *de la corde du tympan* (*branche du nerf facial*), alors que celle du tiers postérieur est assurée par le glossopharyngien.

THYROÏDE

L'ébauche de la thyroïde apparaît au cours de la 3e semaine du développement, sous forme d'une prolifération épithéliale du plancher de l'intestin pharyngien, entre *tuberculum impar* et copula, en un point qui sera marqué plus tard par le *foramen cæcum* (Fig. 17.17 et 17.18A). Par la suite, l'ébauche thyroïdienne s'enfonce dans le mésoblaste sous-jacent et descend en avant de l'intestin pharyngien, sous forme d'un diverticule bilobé (Fig. 17.18). Au cours de cette migration, la glande reste en connexion avec la langue par l'intermédiaire d'un canal étroit, le *canal thyréoglosse*. Ultérieurement, ce canal s'oblitère et disparaît.

Applications cliniques

L'*ankyloglossie* ou *brièveté du frein de la langue* résulte d'un défaut du clivage entre la pointe de la langue et le plancher de la bouche. Normalement, ce clivage se fait par une résorption cellulaire extensive et ne laisse persister qu'un frein peu important retenant la langue au plancher de la bouche. Lorsque ce clivage est insuffisant, il peut persister un frein étendu jusqu'à la pointe de la langue.

Par la suite, la thyroïde poursuit sa migration descendante, passant en avant de l'os hyoïde et des cartilages du larynx, pour atteindre à la 7e semaine sa situation définitive, en avant de la trachée (Fig. 17.18B). Elle comporte alors un petit isthme médian et deux lobes latéraux. L'activité fonctionnelle de la thyroïde débute vers la fin du 3e mois, date à laquelle deviennent visibles les premiers follicules remplis de colloïde. Les *cellules folliculaires* produisent cette *colloïde*, source de la *thyroxine* et de la *tri-iodothyronine*. Les *cellules parafolliculaires* ou *cellules C*, dérivées du *corps ultimobranchial* (Fig. 17.10) produisent la calcitonine.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

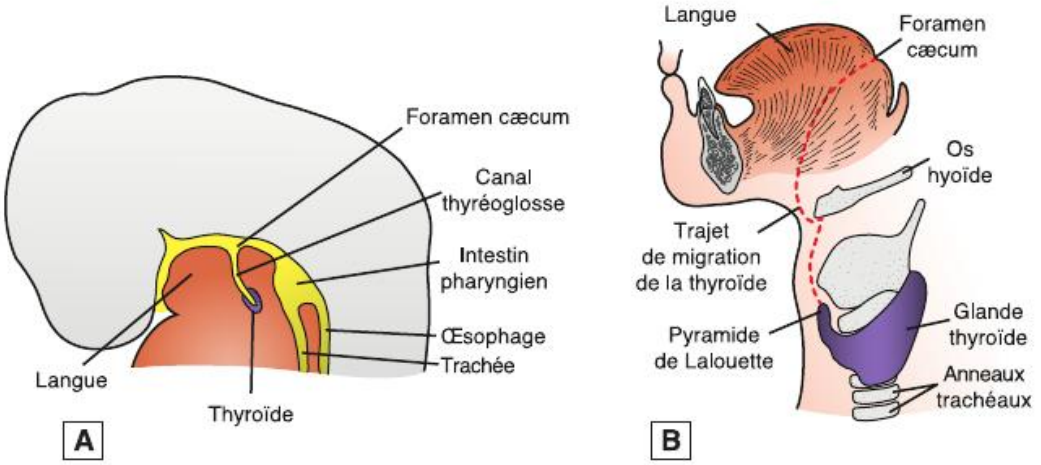


Figure 17.18 / A. L'ébauche thyroïdienne naît d'un diverticule du pharynx, immédiatement en arrière du *tuberculum impar* sur la ligne médiane. **B.** Situation de la glande thyroïde chez l'adulte. Les pointillés indiquent le trajet de la migration.

Applications cliniques

Kystes et fistules du canal thyréoglosse

Les *kystes du canal thyréoglosse* peuvent se rencontrer en tout point du trajet de migration de la thyroïde. Ils siègent sur la *ligne médiane* du cou, ou à son voisinage immédiat. Comme leur nom l'indique, il s'agit de reliquats kystiques du canal thyréoglosse qui, chez l'embryon, unit l'ébauche thyroïdienne au plancher du pharynx. Dans 50 % des cas environ, ces kystes sont situés au voisinage de l'os hyoïde ou dans la région sous-hyoïdienne (Fig. 17.19 et 17.20). On peut également en retrouver à la base de la langue, dans la région sublinguale ou au voisinage du cartilage thyroïde. Parfois, le kyste thyréoglosse communique avec l'extérieur par un canal fistuleux. Ces *fistules thyréoglosses* sont habituellement secondaires à la rupture d'un kyste, mais peuvent exister à la naissance.

Des *îlots thyroïdiens accessoires* peuvent se retrouver tout au long du trajet de migration de la glande. Leur siège d'élection est la base de la langue, juste au-dessous du *foramen cæcum*. Ils sont exposés aux mêmes affections que la thyroïde elle-même.

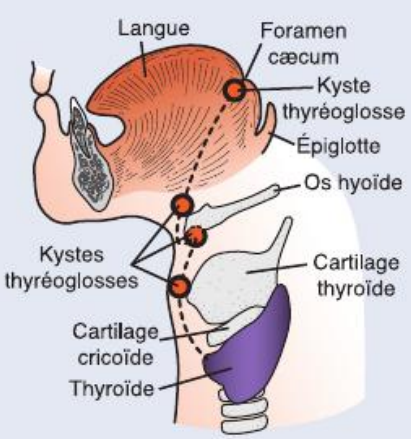


Figure 17.19 / Kystes du canal thyréoglosse. Ces kystes qui siègent le plus souvent dans la région hyoïdienne sont toujours situés sur la ligne médiane. Les pointillés indiquent le trajet de la thyroïde au cours de sa descente du foramen cæcum jusqu'à sa position définitive à la face antérieure de la trachée.

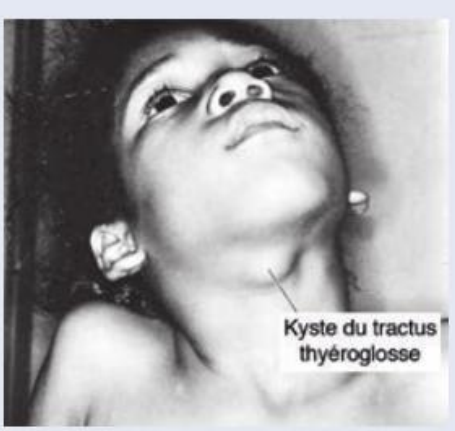


Figure 17.20 / Kyste du tractus thyréoglosse. Ces kystes sont des reliquats du canal thyréoglosse et peuvent être situés en tout point du trajet de migration de la glande thyroïde. Ils sont habituellement situés au-dessous de l'os hyoïde. L'élément important du diagnostic est leur siège médian.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

DÉVELOPPEMENT DE LA FACE

À la fin de la 4e semaine, les *bourgeons faciaux*, qui dérivent primitivement du mésenchyme des crêtes neurales, sont essentiellement formés par la première paire d'arcs branchiaux. On peut reconnaître les *bourgeons maxillaires* de part et d'autre du *stomodeum* et les *bourgeons mandibulaires* à sa partie caudale (inférieure) (Fig. 17.21).

Le *bourgeon frontal* (ou frontonasal), issu de la prolifération du mésenchyme en avant des vésicules cérébrales, forme la limite supérieure de ce *stomodeum*. De chaque côté du bourgeon frontal et juste au-dessus du *stomodeum*, un épaississement local de l'ectoblaste se produit sous l'induction du cerveau antérieur, et constitue la *placode olfactive* (Fig. 17.21).

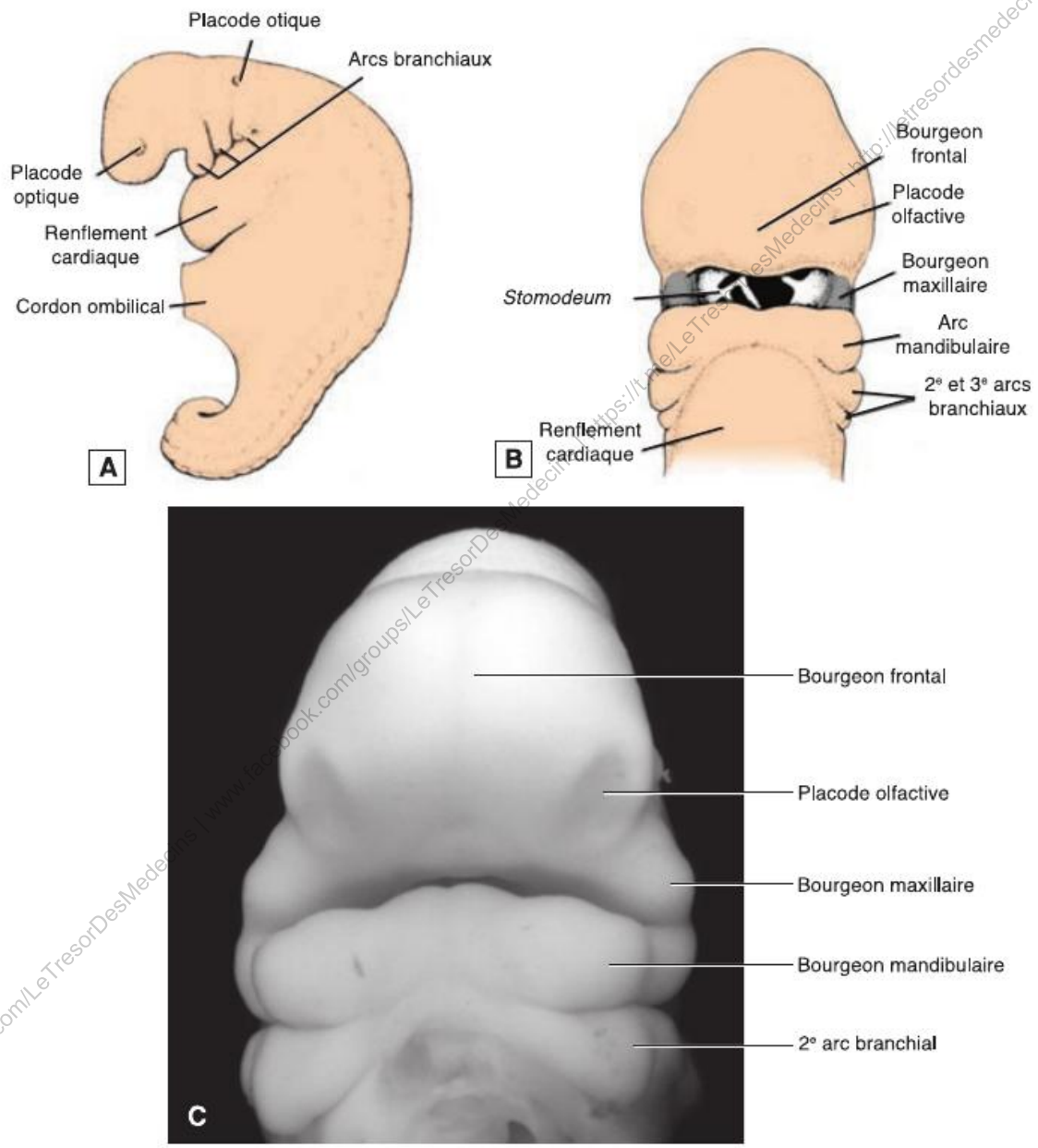


Figure 17.21 / A. Vue latérale d'un embryon à la fin de la 4e semaine, montrant la disposition des arcs branchiaux. **B.** Vue frontale d'un embryon de 4 semaines et demie. Remarquer la disparition de la membrane pharyngienne et la disposition des bourgeons mandibulaires et maxillaires. Les placodes olfactives sont bien visibles de part et d'autre du bourgeon frontal. **C.** Microphotographie au microscope électronique à balayage d'un embryon humain au même stade que **B**.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |
| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Durant la 5e semaine, on voit apparaître deux crêtes qui entourent la placode olfactive et qui constitueront les *bourgeons nasaux internes et externes*. La placode olfactive forme alors à ce niveau le fond d'une dépression, la *cupule olfactive* (Fig. 17.22).

Au cours des 2 semaines suivantes, le développement de la face progresse considérablement. Les bourgeons maxillaires augmentent de volume et se développent surtout en position médiale, comprimant les bourgeons nasaux vers la ligne médiane. De ce fait, la fente qui existait entre le bourgeon nasal interne et le bourgeon maxillaire disparaît et ces deux bourgeons fusionnent complètement (Fig. 17.23). Ainsi, la lèvre supérieure est formée par la réunion des deux bourgeons nasaux internes et des deux bourgeons maxillaires. Les bourgeons nasaux externes ne participent pas à la formation de la lèvre supérieure, mais forment les ailes du nez. La lèvre inférieure et la mâchoire inférieure sont formées à partir des bourgeons mandibulaires qui fusionnent sur la ligne médiane.

Au début, le bourgeon maxillaire et le bourgeon nasal externe sont séparés par un sillon profond, le *sillon lacrymonasal* (Fig. 17.22 et 17.23). L'ectoblaste du plancher de ce sillon forme un cordon épithélial plein, qui se détache de l'ectoblaste qui le recouvre. Puis ce cordon se creuse et devient un canal, le *canal lacrymonasal* dont la partie supérieure forme le *sac lacrymal*. Lorsque le cordon plein s'est détaché, le bourgeon maxillaire et le bourgeon nasal externe fusionnent. Le canal lacrymal partant de l'angle palpébral interne s'ouvre dans les fosses nasales. Puis les bourgeons maxillaires augmentent de volume pour former les *joues* et le *maxillaire*.

Le *nez* provient donc de cinq bourgeons faciaux (Fig. 17.23) : le bourgeon frontal qui donne la pyramide nasale, deux bourgeons nasaux internes fusionnés qui donnent la crête nasale et la pointe, deux bourgeons nasaux externes qui donnent les ailes du nez (Tab. 17.3).

Tableau 17.3 / Ébauches contribuant à la formation de la face en superficie.

Ébauches	Structures dérivées
Bourgeon frontal*	Front, cloison nasale, bourgeons nasaux interne et externe
Bourgeon maxillaire	Joue, partie latérale de la lèvre supérieure
Bourgeon nasal interne	Philtrum de la lèvre supérieure, crête nasale, pointe du nez
Bourgeon nasal externe	Aile du nez
Bourgeon mandibulaire	Lèvre inférieure

* Le bourgeon frontal est unique. Les autres bourgeons faciaux sont pairs.

MASSIF MÉDIAN

En raison de l'expansion des bourgeons maxillaires en direction médiale, la fusion des deux bourgeons nasaux internes ne se fait pas seulement en superficie, mais aussi en profondeur. Tous les éléments de la paroi supérieure de la cavité buccale qui en dérivent constituent le *segment intermaxillaire, ou massif médian*. Celui-ci comporte :

- une *composante labiale*, qui donne le philtrum de la lèvre supérieure ;
- une *composante de la mâchoire supérieure*, qui porte les quatre incisives ;
- une *composante palatine*, qui constitue le palais primaire triangulaire (Fig. 17.24).

À la partie supérieure, le massif médian est en continuité avec le bord antérieur du *septum nasal* qui provient du bourgeon frontal.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

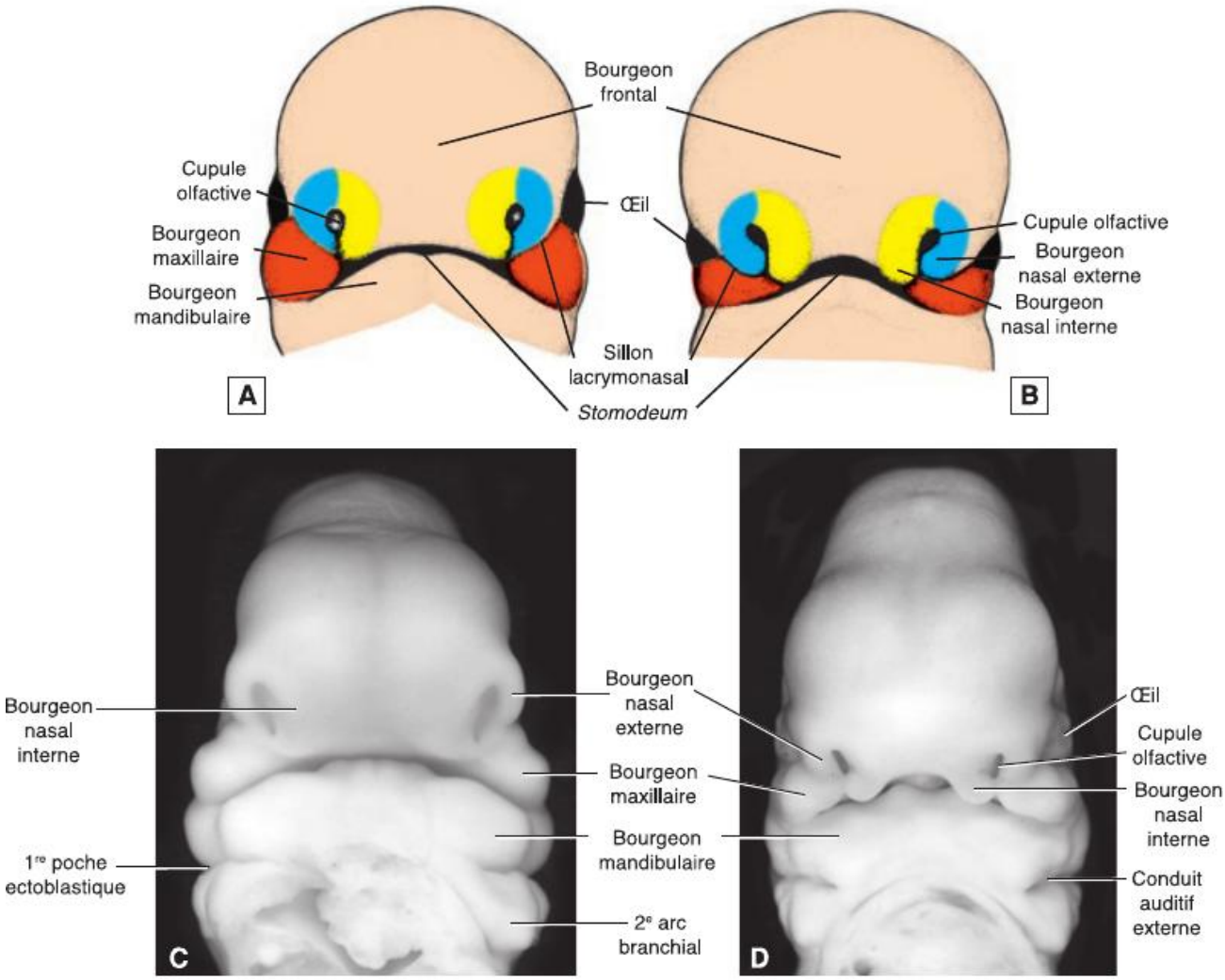


Figure 17.22 / Vue frontale de la face. **A.** Embryon de 5 semaines. **B.** Embryon de 6 semaines. Les bourgeons nasaux sont séparés progressivement des bourgeons maxillaires par de profonds sillons. **C et D.** Photographie d'un embryon humain au même stade que **A et B**.

PALAIS SECONDAIRE

Ainsi, le palais primaire provient du massif médian (Fig. 17.24). Mais la plus grande partie du palais définitif est formée par deux lames aplaties, émanant de la partie profonde des bourgeons maxillaires supérieurs. Ces lames, les *processus palatins*, apparaissent au cours de la 6e semaine et se dirigent d'abord obliquement vers le bas, de chaque côté de la langue (Fig. 17.25). À la 7e semaine, la langue s'abaisse et les processus palatins pivotent pour devenir horizontaux puis fusionnent pour former le *palais secondaire* (Fig. 17.26 et 17.27).

En avant, les processus palatins fusionnent avec le palais primaire. Le *canal palatin* antérieur peut être considéré comme la limite entre palais primaire et secondaire (Fig. 17.27B). Simultanément à la fusion des processus palatins, le septum nasal progresse vers le bas et vient se réunir à la face supérieure du palais définitif (Fig. 17.27).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

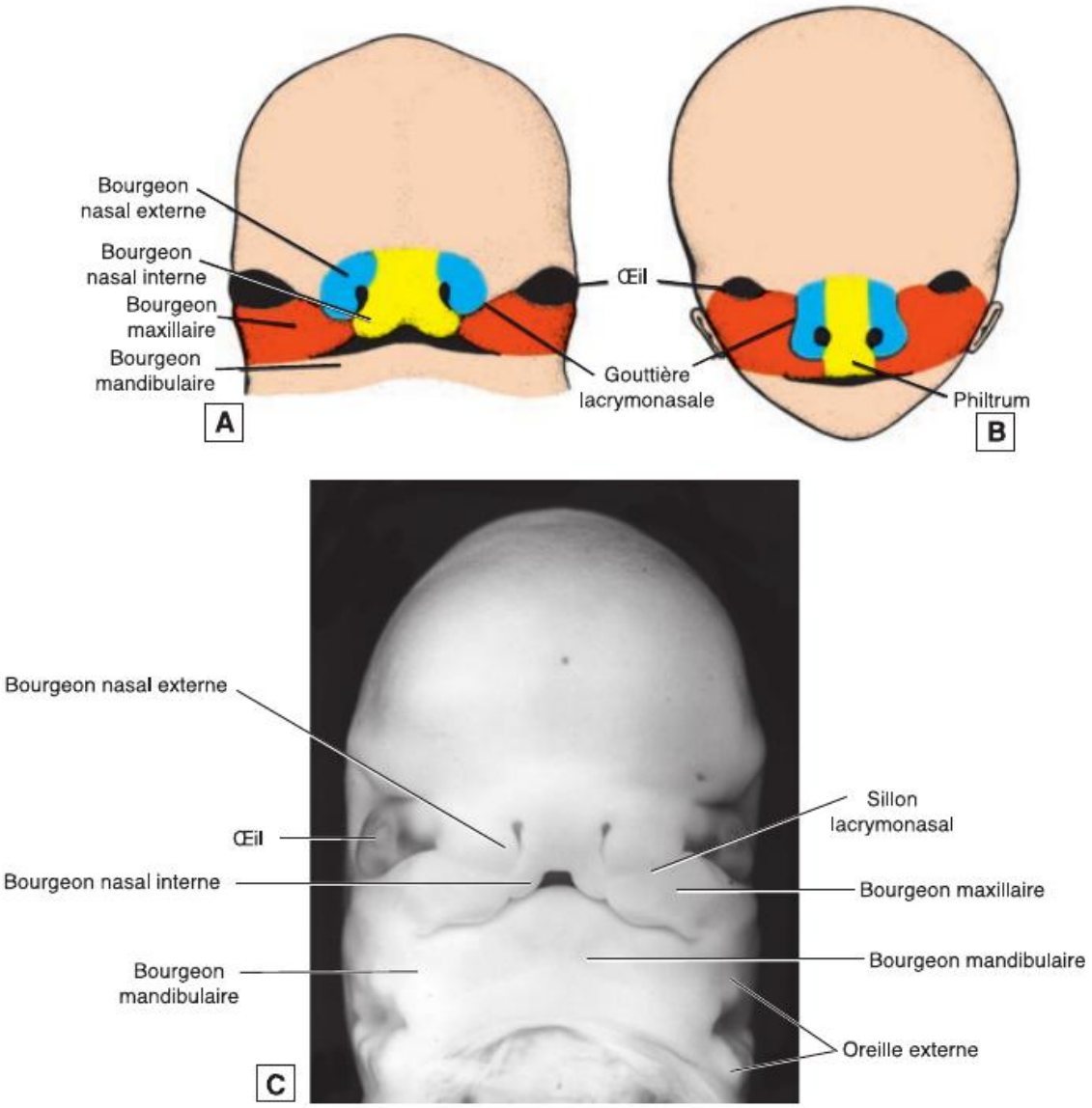


Figure 17.23 / Aspect antérieur de la face. **A.** Embryon de 7 semaines. Les bourgeons maxillaires ont fusionné avec les bourgeons nasaux internes **B.** Embryon de 10 semaines. **C.** Photographie d'un embryon humain au même stade que **A.**

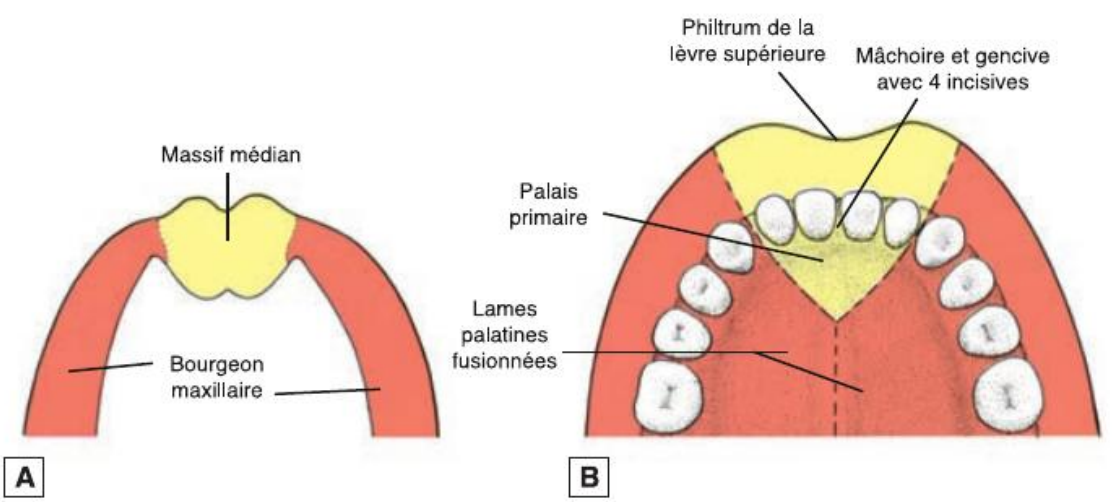


Figure 17.24 / **A.** Le massif médian et les processus palatins (lames palatines). **B.** Le massif médian (segment intermaxillaire) donne naissance au philtrum de la lèvre supérieure, à la partie médiane du maxillaire supérieur avec ses quatre incisives, et au palais primaire triangulaire.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

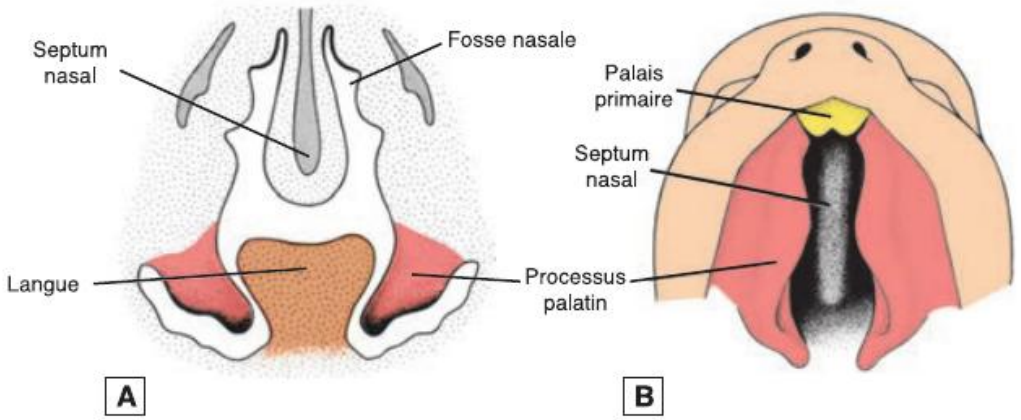


Figure 17.25 / **A.** Coupe frontale de la région céphalique d'un embryon de 6 semaines et demie. Les processus palatins sont disposés verticalement de chaque côté de la langue. **B.** Vue ventrale des processus palatins vus depuis la cavité buccale. Remarquer les sillons séparant le palais primaire triangulaire des processus palatins qui sont encore en position verticale.

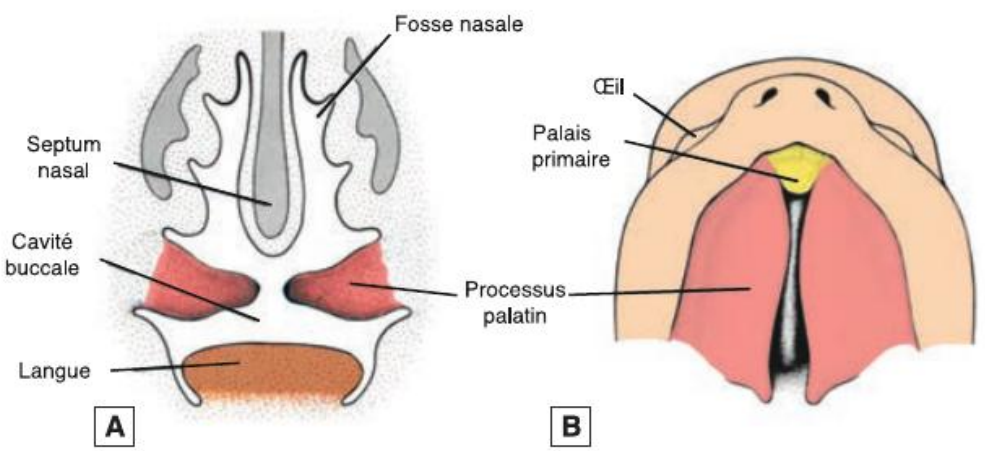


Figure 17.26 / **A.** Coupe frontale de la région céphalique d'un embryon de 7 semaines et demie. La langue s'est déplacée vers le bas et les processus palatins ont pris une orientation horizontale. **B.** Vue ventrale des processus palatins depuis la cavité buccale. Les processus palatins sont horizontaux. Remarquer le septum nasal.

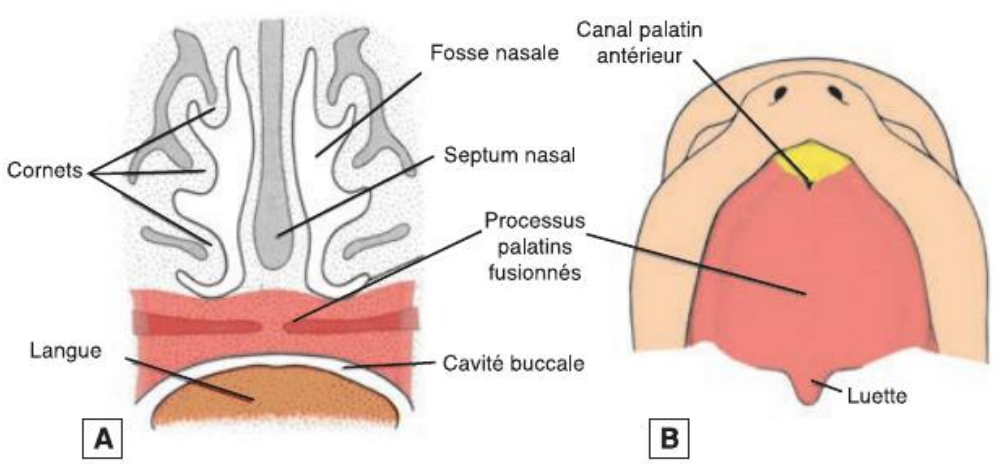


Figure 17.27 / **A.** Coupe frontale de la région céphalique d'un embryon de 10 semaines. Les deux processus palatins ont fusionné entre eux et avec le septum nasal. **B.** Vue ventrale du palais. Le canal palatin antérieur délimite sur la ligne médiane les territoires du palais primaire et du palais secondaire.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Applications cliniques

Fentes labiales et palatines

Les fentes labiales (communément appelées bec-de-lièvre) et les divisions palatines sont des malformations fréquentes qui affectent l'esthétique du visage et les fonctions de phonation. On considère le *canal palatin* antérieur comme le point de démarcation entre les anomalies de fusion *antérieures* et *postérieures*. Les fentes situées en avant du canal palatin antérieur sont dues à l'absence de fusion ou à la fusion incomplète (uni ou bilatérale) du bourgeon nasal interne et du bourgeon maxillaire. Elles constituent les *fentes labiales*, qui peuvent se limiter à une fente labiale simple, diviser la gencive ou séparer complètement *palais primaire* et *palais secondaire* (Fig. 17.28B-D et 17.29A). Les fentes situées en arrière du canal palatin antérieur comprennent la *division palatine* (*division du palais secondaire*) et les *divisions limitées au voile ou à la luette* (Fig. 17.28E et 17.29B). La division palatine est en réalité due à l'absence de fusion des processus palatins. La cause du défaut de fusion peut être une hypoplasie ou une anomalie d'orientation de ces processus, une inhibition du processus de fusion proprement dit, ou une inclusion de la langue entre les processus, provoquée par une micrognathie. Une troisième catégorie de malformations est constituée par les divisions étendues en avant et en arrière du canal palatin antérieur (Fig. 17.28F). Les fentes situées en position antérieure revêtent des formes de gravité très variable, allant de l'anomalie à peine visible au niveau de la lèvre jusqu'à une fente se poursuivant dans la narine. Dans les formes les plus sévères, la fente s'étend en profondeur, clivant la mâchoire supérieure entre la deuxième incisive et la canine (Fig. 17.29A). Assez souvent, la fente s'étend jusqu'au canal palatin antérieur (Fig. 17.28C, F). Les fentes en position postérieure peuvent également revêtir toutes les formes intermédiaires de gravité entre division totale du palais secondaire (Fig. 17.28E et 17.29B) et simple division de la luette.

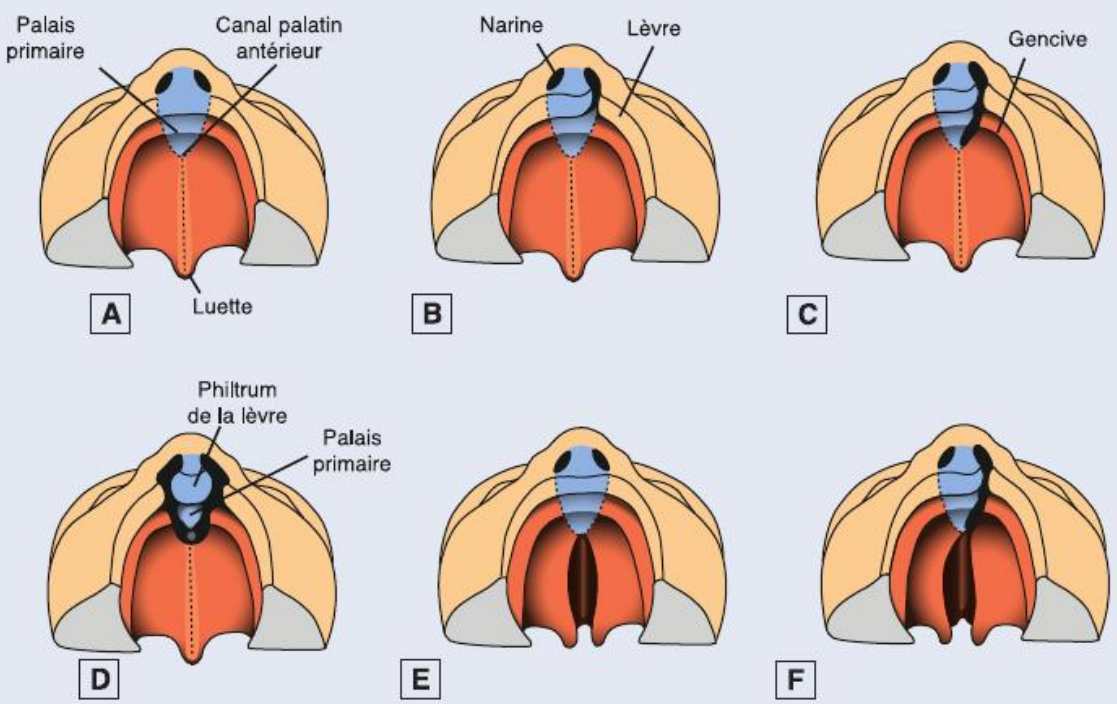


Figure 17.28 / Vues ventrales montrant le palais, la gencive, la lèvre et le nez. **A.** Normal. **B.** Fente labiale unilatérale atteignant la narine. **C.** Fente labiale totale unilatérale (intéressant lèvre et mâchoire et allant jusqu'au canal palatin antérieur) (bec-de-lièvre total). **D.** Fente labiale totale bilatérale impliquant la lèvre et la mâchoire. **E.** Division palatine isolée. **F.** Division palatine associée à une fente labiale unilatérale.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Le *syndrome de van der Woude* est le syndrome le plus communément connu de fente labiale avec ou sans fente palatine. Ce syndrome est une maladie autosomique dominante due à des mutations du gène *IRF6* (*interferon regulatory factor 6*), situé sur le chromosome 1p32-41, qui est exprimé dans les zones médiales des processus palatins. Quatre-vingt-huit pour cent des enfants atteints ont aussi des petites dépressions ou fistules au niveau de la lèvre inférieure ; pour 64 % des enfants, il s'agira de la seule anomalie détectable.

La *fissure oblique de la face* est due à une absence de fusion entre le bourgeon maxillaire et le bourgeon nasal externe (Fig. 17.23A, C) le long du canal lacrymonasal en formation. Ce canal est alors habituellement exposé à l'extérieur (Fig. 17.29C).

Le *bec-de-lièvre médian* est une anomalie rare. Elle est due à une absence de fusion des bourgeons nasaux internes sur la ligne médiane (Fig. 17.29D et 17.30A, B). Elle est fréquemment associée à un *retard mental* et à des malformations du cerveau avec des pertes de structures de la ligne médiane pouvant dans les formes extrêmes correspondre à une *holoprosencéphalie* (Fig. 17.30C). Ces anomalies sont induites à un stade très précoce, contemporain de la neurulation (du 19e au 21e jour), époque de la mise en place des structures médianes (voir chapitre 18).

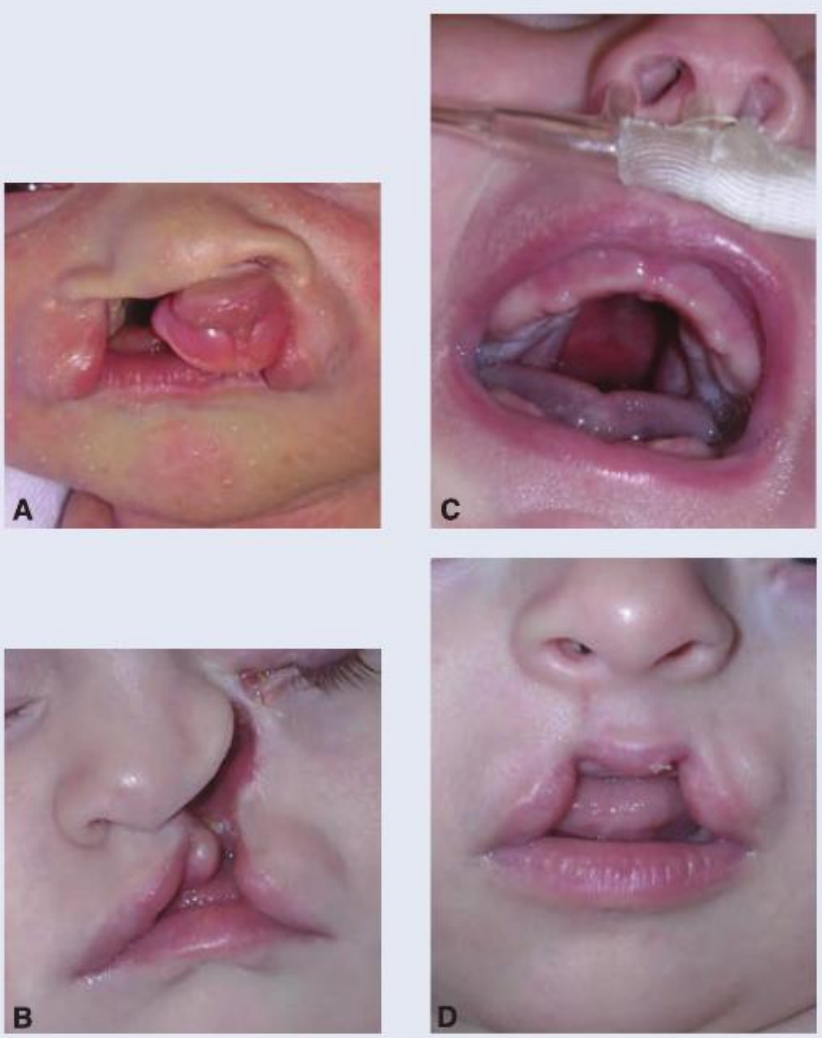


Figure 17.29 / Différentes formes de fentes labiales. **A.** Fente labiale bilatérale (comparer avec la Fig. 17.28D). **B.** Division palatine isolée (comparer avec la Fig. 17.28E). **C.** Fente labiale oblique (remarquer le canal lacrymonasal Fig. 17.23A et 17.23C). **D.** Fente labiale médiane.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

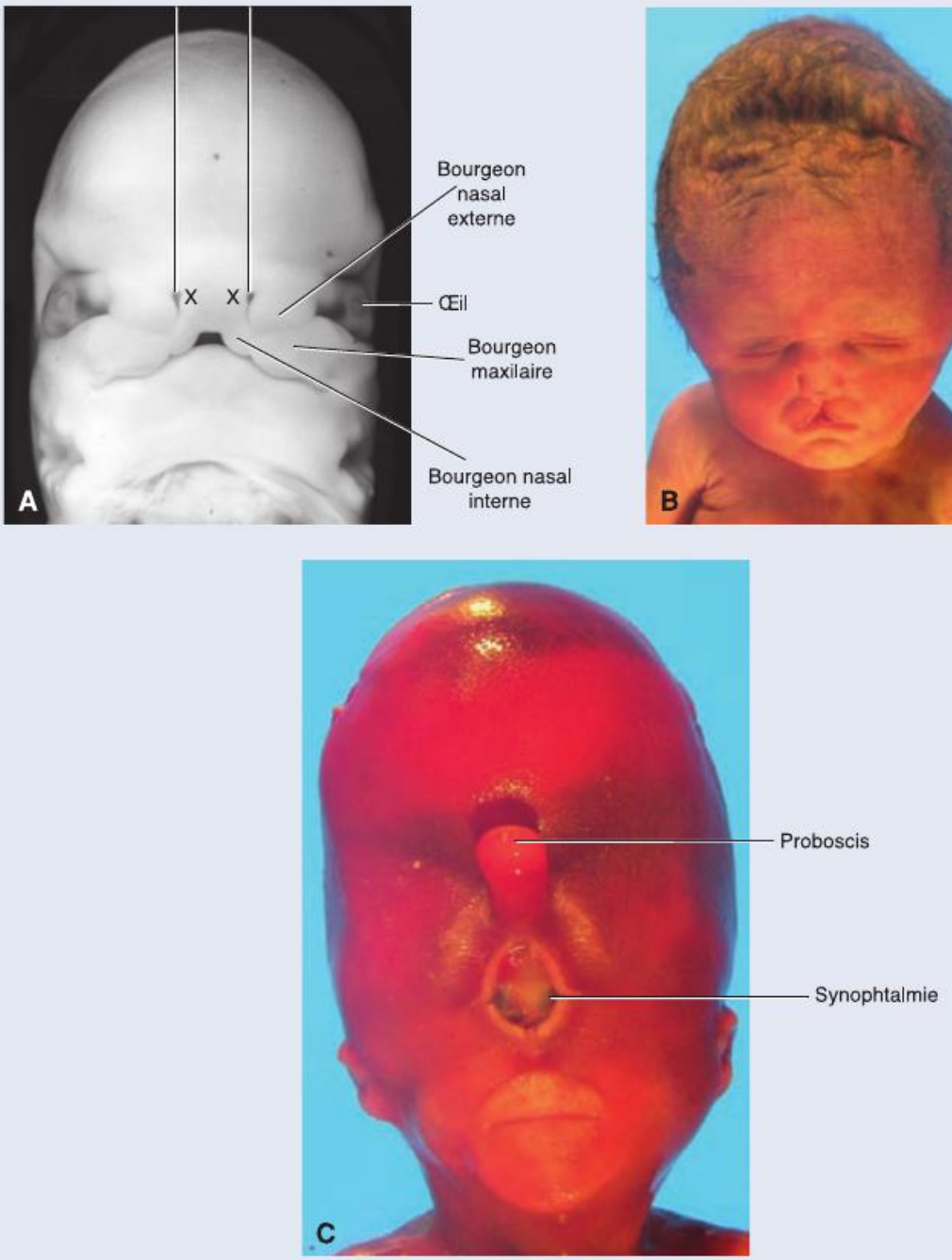


Figure 17.30 / Photographies illustrant le développement normal des structures médianes du crâne et de la face et les anomalies du développement. **A.** Embryon normal au début de la 7e semaine. Remarquez la distance entre les narines (lignes verticales) et entre les bourgeons nasaux internes. **B.** Fente labiale médiane : une hypoplasie des bourgeons nasaux internes les empêche de fusionner sur la ligne médiane. **C.** Déficience majeure des structures médianes (holoprosencéphalie) caractérisée par une fusion des ventricules cérébraux (ventricule unique) associée à une fusion des yeux (synophtalmie), une fusion des bourgeons maxillaires avec orifice narinaire unique et proboscis. La malformation peut être liée à une mutation de *Sonic hedgehog* (SHH, gène responsable de la ligne médiane), ou à une anomalie de la biosynthèse du cholestérol, ou encore à une exposition, à la 3e semaine de la grossesse, à des agents tératogènes comme l'alcool (voir chapitre 18).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Fentes labiales et division palatines sont des malformations multifactorielles. On les classe comme d'une part fentes labiales avec ou sans division palatine et d'autre part, division palatine seule, avec l'idée que les facteurs étiologiques et pathogéniques sont distincts. La fréquence *de la fente labiale* est de 1 cas sur 1 700 naissances. Les garçons sont plus affectés que les filles (65 %). La fréquence varie selon les groupes ethniques aux États-Unis, entre 3,5/1 000 dans les populations asiatiques et indiennes, et 1/1 000 chez les afro-américains.

En ce qui concerne la *division palatine isolée*, la fréquence est moindre (1 cas pour 1 500 naissances) ; elle s'observe plus fréquemment chez les filles (55 %) que chez les garçons. La fusion des processus palatins a lieu chez les filles environ 1 semaine plus tard que chez les garçons. Cela peut expliquer que la division palatine isolée se voie plus fréquemment chez la fille que chez le garçon.

Les causes des fentes labiales avec ou sans fente palatine sont mal comprises. Certains cas sont syndromiques et font partie de tableaux plurimalformatifs ou sont associés à certaines mutations. D'autre sont non syndromiques mais sont associés à certains gènes syndromiques, tels *IRF6* (syndrome de van Der Woude) et *MSX1*. Le risque malformatif est accru lors d'exposition à des agents tératogènes tels les anticonvulsivants, en particulier l'acide valproïque. Le tabac durant la grossesse fait aussi partie des facteurs de risque.

FOSSES NASALES

Pendant la 6e semaine, les cupules olfactives se creusent de façon importante. Cela est dû d'une part à la croissance des bourgeons nasaux qui les entourent et d'autre part à leur propre pénétration au sein du mésenchyme sous-jacent (Fig. 17.31A). Au début, une *membrane bucconasale* sépare la cupule olfactive de la cavité buccale primitive ; puis cette membrane se rompt et les fosses nasales primitives s'ouvrent dans la cavité buccale par deux orifices, les *choanes primitifs* (Fig. 17.31C). Ces choanes sont situés de chaque côté de la ligne médiane, immédiatement en arrière du palais primaire. Ultérieurement, par suite de la formation du palais secondaire et du développement ultérieur des fosses nasales primitives (Fig. 17.31D), les *choanes définitifs* sont situés à la jonction des fosses nasales et du pharynx.

Les *sinus de la face* se développent sous forme de diverticules de la paroi latérale des fosses nasales, qui pénètrent le maxillaire, l'ethmoïde, le frontal et le sphénoïde. Ils continuent à augmenter de volume jusqu'à la puberté et contribuent de façon importante à la morphologie faciale définitive.

DENTS

L'aspect de la face est déterminé non seulement par l'expansion des sinus mais aussi par la croissance de la mandibule et du maxillaire pour accueillir les dents. Les dents contribuent donc à la morphologie faciale. Les dents elles-mêmes proviennent d'interactions épithéliomésenchymateuses entre l'épithélium buccal et le mésenchyme sous-jacent dérivé des crêtes neurales. Vers la 6e semaine du développement, l'assise basale de l'épithélium de revêtement de la cavité buccale prolifère rapidement dans toute l'étendue des mâchoires supérieure et inférieure, pour former une lame continue, la *lame dentaire* le long des mâchoires supérieure et inférieure. Cette lame donne ensuite naissance à un certain nombre de *bourgeons*, qui s'enfoncent dans le mésenchyme sous-jacent (Fig. 17.32A).

Ces bourgeons, au nombre de 10 par mâchoire, forment l'ébauche dentaire ectoblastique (organe de l'émail). Puis la face profonde des bourgeons s'invagine : c'est le *stade de la cupule dentaire* (Fig. 17.32B). Cette cupule est faite d'une couche externe convexe, l'*épithélium dentaire externe*, et d'une couche interne concave, l'*épithélium dentaire interne*. Entre les deux se trouve un tissu lâche, la *gelée de l'émail*. Le *mésenchyme* issu des *crêtes neurales*, situé à l'intérieur de la cupule se condense et forme la *papille dentaire* (Fig. 17.32B).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

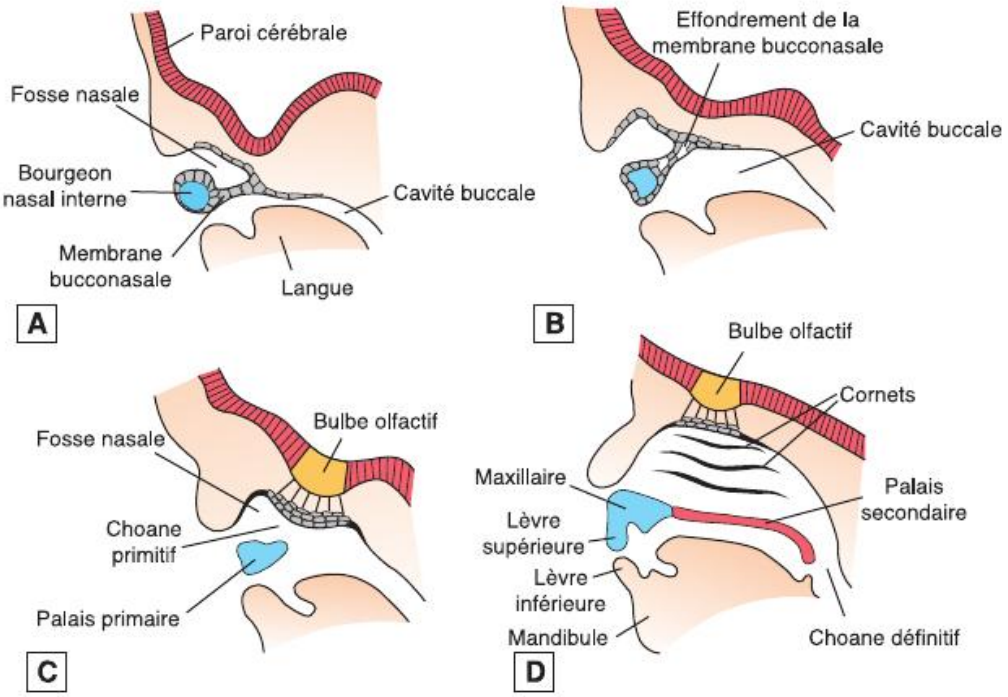


Figure 17.31 / A. Coupe sagittale schématique passant par la fosse nasale primitive et le bord inférieur du bourgeon nasal interne chez un embryon de 6 semaines. La fosse nasale primitive est séparée de la cavité buccale par la membrane bucconasale. **B.** Coupe semblable à (**A**) montrant la fosse nasale primitive ouverte dans la cavité buccale. **C.** À 7 semaines, la fosse nasale primitive et la cavité buccale sont en communication. **D.** Coupe sagittale médiane de la face chez un embryon de 9 semaines montrant les cavités nasale et buccale définitives séparées par les palais primaire et secondaire. Les choanes définitifs sont à la jonction de la cavité buccale et du pharynx.

En se développant, la cupule dentaire prend une forme de *cloche* (*stade de cloche dentaire*) (Fig. 17.32C). Les cellules mésenchymateuses de la papille situées en périphérie, au contact de l'épithélium dentaire interne, se stratifient et se différencient en *odontoblastes*, qui plus tard sécréteront la *dentine* (*ivoire*). Par suite de l'épaississement continu de la couche de l'ivoire, les odontoblastes sont repoussés vers la papille mais laissent derrière eux, dans la couche de l'ivoire, un prolongement cytoplasmique (*fibres de Tomes*) (Fig. 17.32D). La couche des odontoblastes persiste pendant toute la vie de la dent et continue à produire de la *prédentine*, qui se transforme ensuite en ivoire. Le reste des cellules de la papille dentaire forme la *pulpe dentaire* (Fig. 17.32D).

En même temps, les cellules de l'épithélium dentaire interne se sont différenciées en *adamantoblastes* (*cellules de l'émail*). Ces cellules sécrètent de longs cristaux d'émail qui se déposent au-dessus de l'ivoire (Fig. 17.32D). Un amas de ces cellules dans l'épithélium dentaire interne forme le *nœud de l'émail* qui régule le développement dentaire précoce (Fig. 17.32B).

L'émail se dépose d'abord à l'apex de la dent, puis progresse graduellement vers le collet, formant ainsi le revêtement continu d'émail de la couronne dentaire. Lorsque l'émail s'épaissit par apposition de nouvelles couches, les adamantoblastes sont repoussés vers la gelée de l'émail. Puis ils dégénèrent, laissant de façon transitoire une fine membrane (la *cuticule dentaire*) à la surface de l'émail. Après la sortie de la dent, cette membrane s'élimine progressivement.

La formation de la racine de la dent commence peu de temps après la sortie de la couronne. Les épithéliums interne et externe, accolés l'un à l'autre dans la région du collet, s'enfoncent dans le mésenchyme sous-jacent et forment le *manchon épithélial de la racine* (Fig. 17.32D). Les cellules mésenchymateuses de la papille dentaire, situées au contact de ce manchon, se différencient en odontoblastes, qui sécrètent une couche d'ivoire en continuité avec l'ivoire de la couronne (Fig. 17.33). Plus cette couche d'ivoire s'épaissit,

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

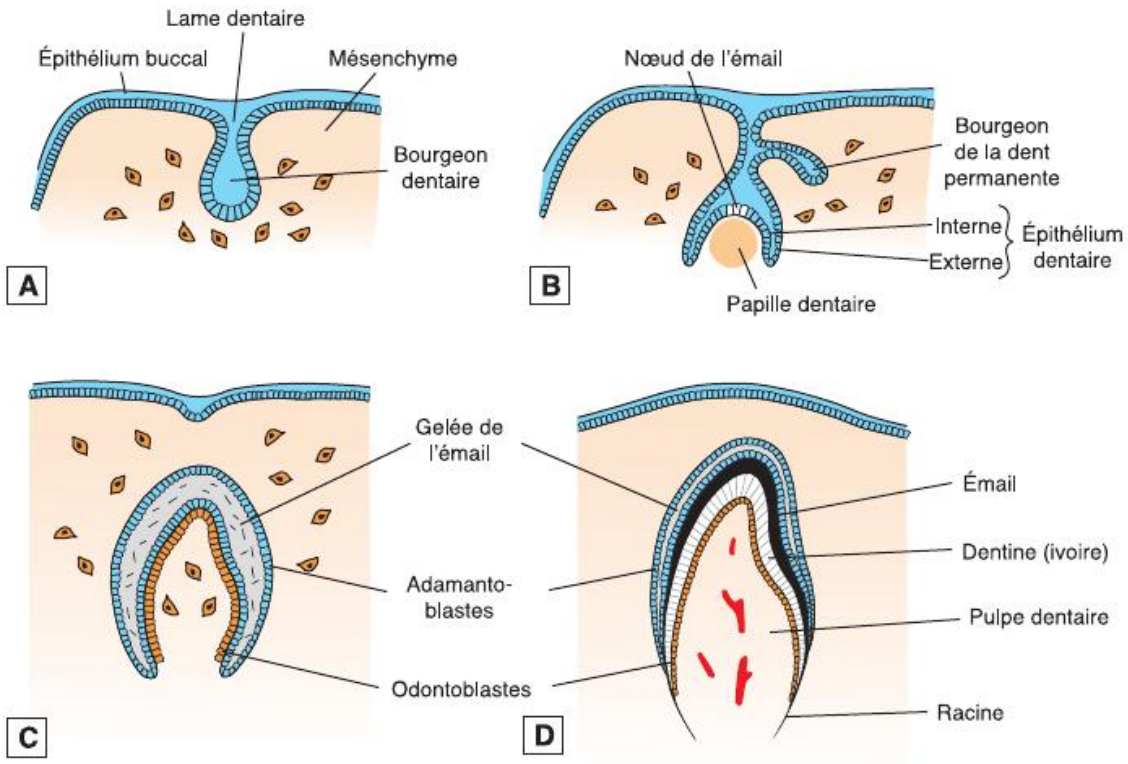


Figure 17.32 / Formation de la dent à différents stades du développement. **A.** À 8 semaines au stade de bourgeon dentaire. **B.** À 10 semaines au stade de cupule. **C.** À 3 mois au stade de cloche. **D.** À 6 mois.

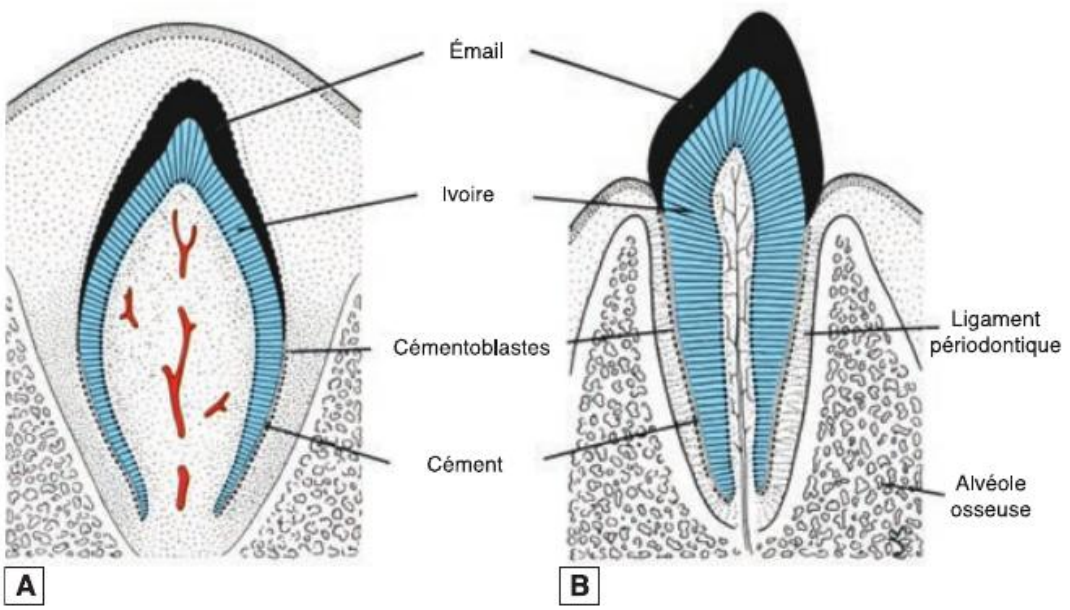


Figure 17.33 / **A.** La dent non encore sortie. **B.** Après la sortie de la dent.

plus la chambre pulpaire se rétrécit, et cette dernière va former en définitive un canal contenant les vaisseaux et les nerfs de la dent.

Les cellules mésenchymateuses situées à la périphérie de la dent et au contact de l'ivoire de la racine se différencient en *cémentoblastes* (Fig. 17.33A). Ces cellules sécrètent une fine couche de *cément*, qui va recouvrir l'ivoire de la racine. Autour du cément, le mésenchyme donne naissance au *ligament périodontique* (Fig. 17.33). Ce ligament amarre solidement la dent à l'alvéole et amortit les chocs.

L'allongement progressif de la racine repoussera ultérieurement la couronne, qui va traverser les

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

tissus pour faire irruption dans la cavité buccale (Fig. 17.33B). La sortie des dents de la *première dentition*, ou *dents de lait*, survient du 6e au 24e mois après la naissance.

Les *bourgeons des dents permanentes* sont situés sur le versant lingual des dents de lait. Ils se forment au cours du 3e mois du développement. Ces bourgeons, qui se développent de façon semblable à ceux des dents de lait, restent quiescents jusque vers la 6e année de la vie post-natale (Fig. 17.34). Ils commencent alors à se développer, repoussant la dent de lait correspondante et provoquant sa chute. Lors de la croissance de la dent définitive, la racine de la dent de lait qui la recouvre se résorbe sous l'effet des ostéoclastes.

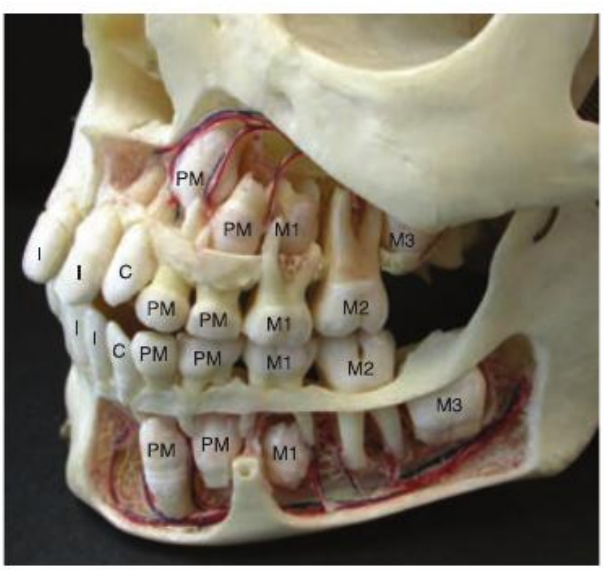


Figure 17.34 / Remplacement des dents de lait par les dents permanentes chez un enfant. I : incisives, C : canine, PM : prémolaire ; M1, M2, M3 : 1re, 2e et 3e molaires (d'après Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy, 5th ed. Baltimore : Lippincott Williams and Wilkins, 2006 : p. 993, figure 7.47B).

RÉGULATION MOLÉCULAIRE DU DÉVELOPPEMENT DES DENTS

Les dents sont présentes seulement chez les vertébrés, de manière parallèle à l'évolution des crêtes neurales au cours de la phylogenèse. Le développement de la dent représente un exemple classique d'interaction épithéliomésenchymateuse, plus précisément dans son cas entre l'épithélium recouvrant et le mésenchyme sous-jacent dérivé des crêtes neurales. La régulation du développement des dents, des incisives aux molaires, est générée par l'expression de gènes *HOX* exprimés dans le mésenchyme. Selon le développement individuel de chaque dent, l'épithélium gouverne la différenciation jusqu'au bourgeon dentaire, après quoi la fonction de régulation est transférée au mésenchyme. Les signaux émis à l'occasion de ce développement impliquent des facteurs de croissance, dont *WNT*, les *BMP* (*protéines morphogénétiques de l'os*), les *FGF* (*facteurs de croissance fibroblastique*), *Sonic hedgehog* (*SHH*) et des facteurs de transcription tels que *MSX1* et *2* qui interagissent selon des voies complexes pour provoquer la différenciation cellulaire et le développement de chaque dent. Les dents semblent aussi avoir un centre de commande des signaux qui représente l'« organisateur » du développement dentaire ressemblant beaucoup dans ses fonctions au nœud de Hensen durant la gastrulation (voir chapitre 5). Cette région organisatrice est appelée le *nœud de l'émail* (*enamel knot* en anglais) et semble être située dans un endroit précis de l'épithélium dentaire, à l'extrémité du bourgeon dentaire. Il se développe ensuite au stade cupule dentaire au niveau d'un groupe de cellules étroitement unies, mais est le siège secondairement de phénomènes d'apoptose et finit par disparaître à la fin de ce stade (Fig. 17.32B). Tant qu'il est présent, il exprime *FGF4*, *SHH*, *BMP2* et *4*. FGF4 peut réguler probablement l'éruption dentaire, de la même façon qu'il participe au développement du bourgeon du membre à partir de la crête ectoblastique apicale. BMP4, elle, peut réguler le démarrage de l'apoptose dans les cellules du nœud.

Applications cliniques

Anomalies dentaires

L'éruption des dents temporaires peut anormalement avoir eu lieu dès la naissance. L'anomalie concerne particulièrement les incisives inférieures et il s'y ajoute une déficience de l'émail.

Il existe des anomalies dentaires en nombre, en forme, et en taille. La coloration des dents peut être altérée par des facteurs exogènes comme la *tétracycline*. Une déficience de l'émail peut être provoquée par l'*hypovitaminose D* (*rachitisme*). Les malformations dentaires peuvent être liées à des facteurs génétiques ou à des facteurs d'environnement.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

RÉSUMÉ

Les *arcs branchiaux*, constitués par des zones de tissu mésenchymateux séparées les unes des autres par les poches branchiales ectoblastiques et entoblastiques, donnent à la région céphalique embryonnaire un aspect caractéristique au cours de la 4e semaine de développement (Fig. 17.3). Chaque arc contient son artère (Fig. 17.4), son nerf crânien (Fig. 17.7), ses muscles propres ainsi que son tissu cartilagineux ou osseux (Fig. 17.8 et 17.9, Tab. 17.1). L'entoblaste des *poches entoblastiques* donne naissance à certains éléments glandulaires et à une partie de l'oreille moyenne. Les poches branchiales entoblastiques donnent naissance dans l'ordre :

- à la *cavité de l'oreille moyenne* et la *trompe d'Eustache* (1re poche) ;
- à l'*amygdale palatine* (2e poche) ;
- aux *parathyroïdes inférieures* et *thymus* (3e poche) ;
- aux *parathyroïdes supérieures* et *corps ultimobranchial* (4e et 5e poches) (Fig. 17.10).

Les *poches branchiales ectoblastiques* ne donnent naissance qu'à un seul territoire : le *conduit auditif externe*.

Le développement des éléments squelettiques des arcs branchiaux est régulé par l'expression de gènes exprimés dans l'entoblaste des poches branchiales. Ce processus implique des interactions épithéliomésenchymateuse entre les signaux envoyés par l'entoblaste des poches et le mésenchyme qui les reçoit. L'expression des gènes dans le mésenchyme est initialement déterminée par des facteurs de transcription (gènes *OTX2* et *HOX*) exprimés dans les arcs branchiaux par les cellules des crêtes neurales qui y ont migré. Ces cellules proviennent du mésencéphale (partie caudale) et des *rhombomères* du rhombencéphale. Ces gènes répondent aux signaux entoblastiques et conditionnent la nature des éléments squelettiques qui se formeront.

La *thyroïde* provient d'une prolifération épithéliale à partir du plancher de la langue et se positionne devant les anneaux de la trachée en voie de formation, vers son emplacement définitif.

Les *bourgeons maxillaires et mandibulaires* et le *bourgeon frontal* apparaissent les premiers au cours du développement pour constituer la face autour de la cavité du *stomodeum*. Par la suite s'isolent sur le bourgeon frontal, les bourgeons nasaux externes et internes autour des placodes olfactives. La croissance propre de chacun de ces bourgeons et leur fusion, déterminent la formation de la mandibule, de la lèvre supérieure, du palais et de la pyramide nasale (Tab. 17.3). La formation de la lèvre supérieure résulte de la fusion des bourgeons maxillaires et des bourgeons nasaux internes (Fig. 17.22 et 17.23). Le segment intermaxillaire (*massif médian*) provient de la fusion des bourgeons nasaux internes sur la ligne médiane. Il donne naissance au *philtrum de la lèvre supérieure*, au *segment de la mâchoire supérieure* portant les quatre incisives, et à la partie *antérieure triangulaire du palais primaire*. Le nez provient du *bourgeon frontal* (qui forme la *racine*), des *bourgeons nasaux internes* (qui forment la *crête* et la *pointe*) et des *bourgeons nasaux externes* (qui forment les *ailes*) (Fig. 17.23). La fusion des *processus palatins*, provenant des *bourgeons maxillaires*, conduit à la formation du *palais secondaire* (*dur et mou*). Le processus embryologique explique les diverses formes cliniques de fente labiale et de division palatine résultant d'une fusion incomplète des ébauches mésenchymateuses, sous l'influence de facteurs héréditaires et de facteurs d'environnement (diphénylhydantoïne).

La morphologie définitive de la face est très influencée par le développement des *sinus maxillaires*, de la *pyramide nasale* et des *dents*.

Le développement des dents se fait à partir d'interactions épithéliomésenchymateuses entre l'épithélium buccal et le mésenchyme issu des crêtes neurales. L'*émail*, couche blanche superficielle, provient des *adamantoblastes* (Fig. 17.32 et 17.33). Il repose sur une épaisse couche de *dentine* qui provient des *odontoblastes*, dérivés des crêtes neurales. Le *cément* est formé par des *cémentoblastes*, autres dérivés mésenchymateux, qui se trouvent dans la racine de la dent. La première dentition (*dents de lait*) apparaît du 6e au 24e mois suivant la naissance. Les *dents définitives* ou *permanentes*, qui apparaîtront plus tard, existent à l'état d'ébauche dès le 3e mois du développement (Fig. 17.34).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

QUESTIONS PRATIQUES

1 ● Pourquoi considère-t-on les cellules des crêtes neurales comme d'une grande importance dans le développement des structures craniofaciales ?

2 ● Vous êtes appelé en consultation pour un enfant présentant une forte hypoplasie mandibulaire et des oreilles réduites à des protubérances de très petite taille. L'enfant a fait des pneumopathies infectieuses à répétition et a une petite taille pour son âge. Quel est votre diagnostic ? Quelles sont les causes possibles de ces anomalies ?

3 ● Un enfant naît porteur d'une fente labiale médiane. À quelles anomalies associées doit-on penser ?

4 ● Un enfant est porteur d'une tuméfaction sous-hyoïdienne médiane. À quoi cette tuméfaction peut-elle correspondre embryologiquement ?

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 18

Système nerveux central

Le système nerveux central apparaît au début de la 3e semaine à la partie dorsale de l'embryon, sur la ligne médiane, juste en avant du *nœud primitif* (nœud de Hensen), sous forme d'une plaque d'ectoblaste épaissi, allongée en forme de semelle, la *plaque neurale* (il s'agit en fait au départ d'une volumineuse placode). Dans les jours suivants, les bords de cette plaque se surélèvent, tandis que la partie médiane se déprime, pour constituer la *gouttière neurale* (Fig. 18.1).

Progressivement, les bords de la gouttière neurale deviennent de plus en plus saillants et se rapprochent l'un de l'autre sur la ligne médiane, puis fusionnent conduisant à la formation du *tube neural* (Fig. 18.2 et 18.3). Cette fusion commence dans la région cervicale et, de là, se poursuit en direction crâniale et caudale (Fig. 18.3A). Une fois la fusion initiée, les extrémités ouvertes du tube neural constituent les *neuropores antérieurs et postérieurs* qui font communiquer la cavité du tube neural avec la cavité amniotique sus-jacente (Fig. 18.3B). La fermeture du neuropore antérieur se met en place et progresse vers l'avant à partir de la zone de fusion initiale dans la région cervicale (Fig. 18.3A) et d'une zone située dans le cerveau antérieur qui se formera secondairement.

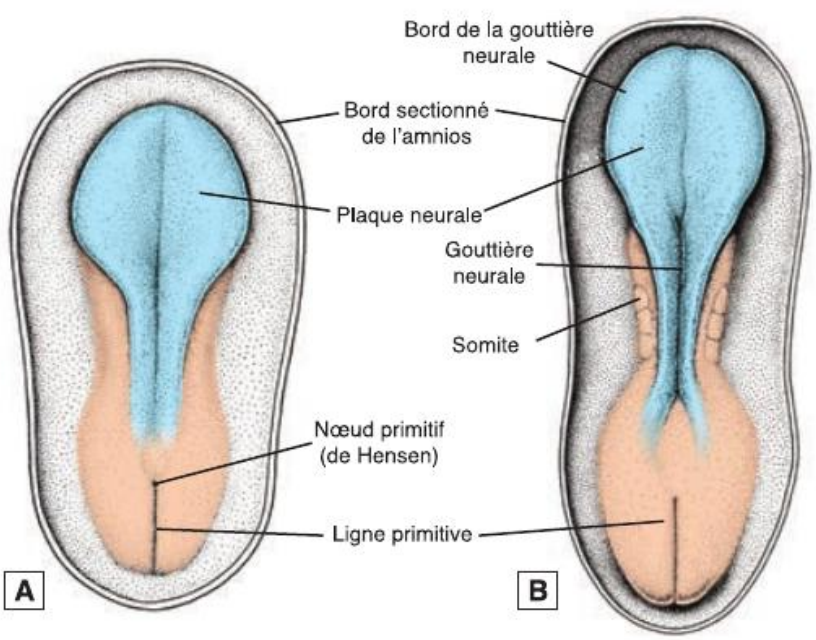


Figure 18.1 / A. Vue dorsale d'un embryon à un stade présomitique avancé (environ 14 mm, 18 jours). L'amnios a été retiré. La plaque neurale est bien visible. **B.** Vue dorsale d'un embryon d'environ 20 jours. Remarquer l'apparition des somites et la formation de la gouttière neurale.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

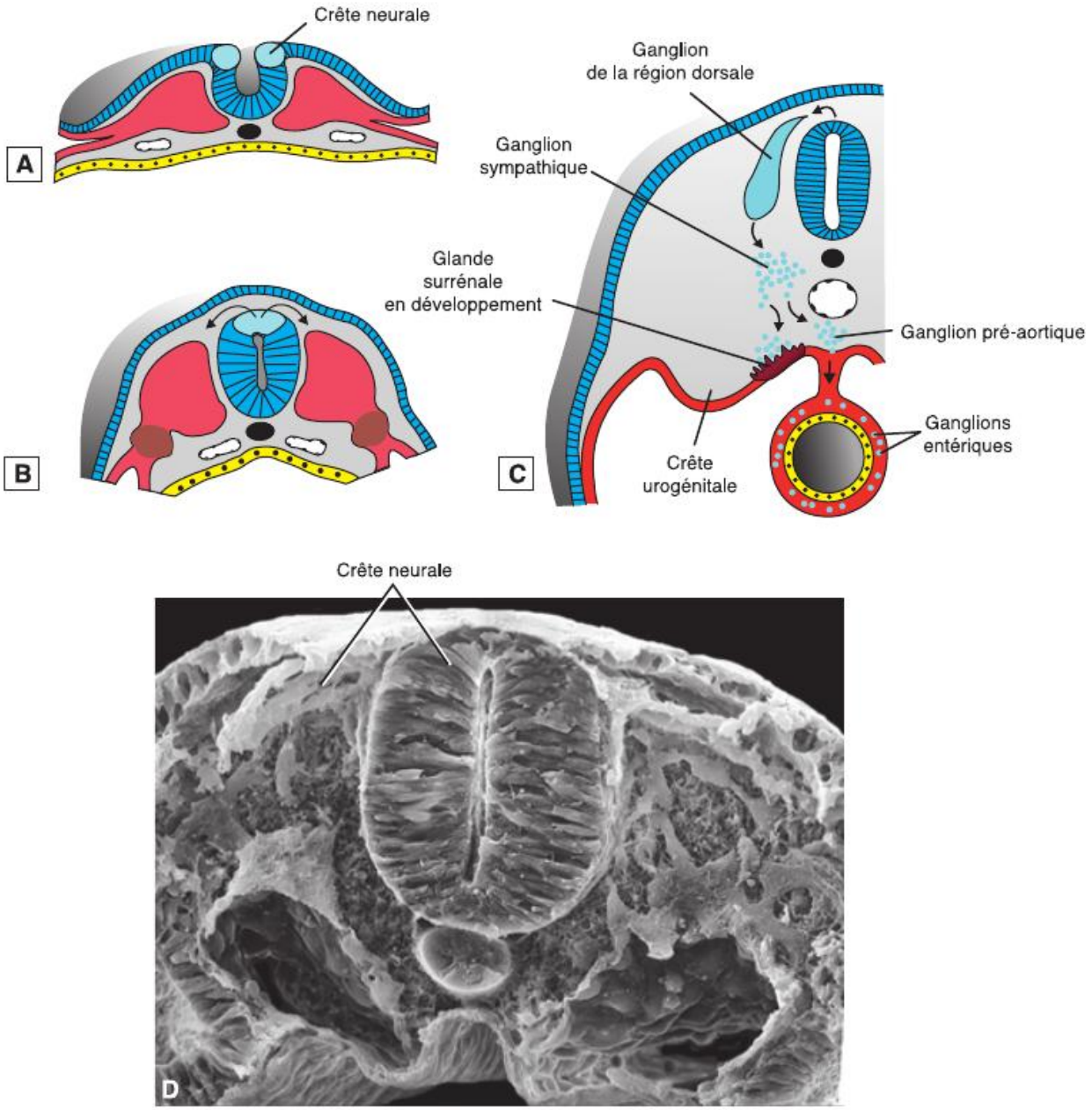


Figure 18.2 / A à C. Coupes transversales schématiques d'embryons d'âge croissant, montrant la formation de la plaque neurale, de la gouttière neurale, du tube neural et des crêtes neurales. Les cellules des crêtes neurales migrent à partir des bords du tube neural et donneront plus tard les ganglions rachidiens et les ganglions des nerfs crâniens (**D**). Microphotographie au microscope électronique à balayage d'un embryon de poulet montrant le tube neural et les cellules des crêtes neurales en voie de migration à partir de la région dorsale. Comparer avec les schémas **B et C**.

Cette dernière zone se ferme vers l'avant en direction de la partie la plus antérieure du tube neural et vers l'arrière pour rejoindre la zone la plus antérieure de fusion du site cervical (Fig. 18.3B). La fermeture définitive du neuropore antérieur se réalise au stade 18-20 somites (25^{e} jour). Celle du neuropore postérieur est effective vers le 28^{e} jour.

L'extrémité crâniale du tube neural présente trois dilatations distinctes, les *vésicules cérébrales primitives*. D'avant en arrière, ce sont le *prosencéphale*, ou *cerveau antérieur*, le *mésencéphale*, ou *cerveau moyen*, et le *rhombencéphale*, ou *cerveau postérieur* (Fig. 18.4). Dans le même temps, le tube neural s'infléchit, formant deux courbures : la *courbure cervicale*, située à la jonction du cerveau postérieur et de la moelle épinière, et la *courbure céphalique*, située dans la région du cerveau moyen (Fig. 18.4).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

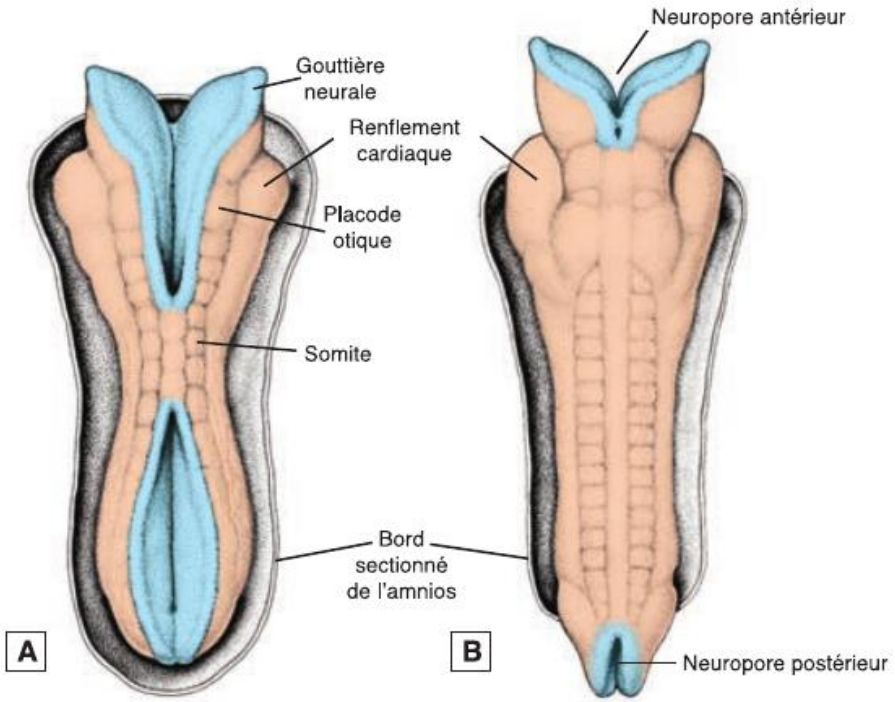


Figure 18.3 / A. Vue dorsale d'un embryon humain d'environ 22 jours. Sept somites sont clairement visibles de part et d'autre du tube neural **B.** Vue dorsale d'un embryon humain à environ 23 jours. La lumière du tube neural et la cavité amniotique sont en communication par les neuropores antérieur et postérieur.

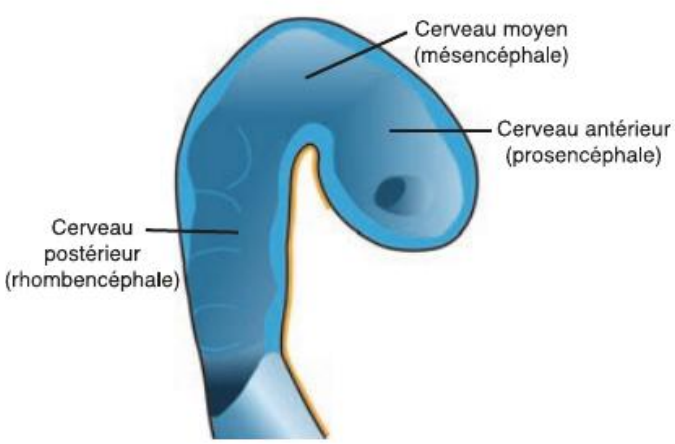


Figure 18.4 / Dessin d'une coupe sagittale d'un cerveau d'embryon au 28e jour du développement dans l'espèce humaine. Trois vésicules cérébrales sont visibles : le cerveau antérieur, le cerveau moyen et le cerveau postérieur (prosencéphale, mésencéphale, rhombencéphale).

Vers la 5e semaine, les vésicules cérébrales primitives se sont différenciées en cinq *vésicules secondaires* : le prosencéphale forme le *télencéphale* et le *diencéphale*, le *mésencéphale* reste en tant que tel et le rhombencéphale forme le *métencéphale* et le *myélencéphale* (Fig. 18.5). Un sillon profond, l'*isthme rhombencéphalique* sépare le mésencéphale du métencéphale, et la *courbure pontique* marque la limite entre métencéphale et myélencéphale (Fig. 18.5). Chacune de ces vésicules secondaires sera à la source d'une région spécifique de l'encéphale. Les principaux dérivés de ces vésicules sont indiqués dans la figure 18.5 et comportent le télencéphale (les *deux hémisphères cérébraux*), le diencéphale (*vésicules optiques, thalamus, hypothalamus, neurohypophyse*), le mésencéphale (*tubercules quadrijumeaux antérieur [visuel] et postérieur [auditif]*), le métencéphale (*protubérance* et *cervelet*) et le myélencéphale, qui donnera le *bulbe rachidien (medulla oblongata, moelle allongée)*. La lumière de la moelle épinière, ou *canal épendymaire*, est en continuité avec celle des vésicules cérébrales. La cavité du rhombencéphale constitue le *4e ventricule*, celle du diencéphale le *3e ventricule* et celle des hémisphères cérébraux les *ventricules latéraux* (Fig. 18.5). Les 3e et 4e ventricules sont primitivement réunis par la lumière du mésencéphale. Par suite de l'épaississement des parois du mésencéphale, ce canal devient

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

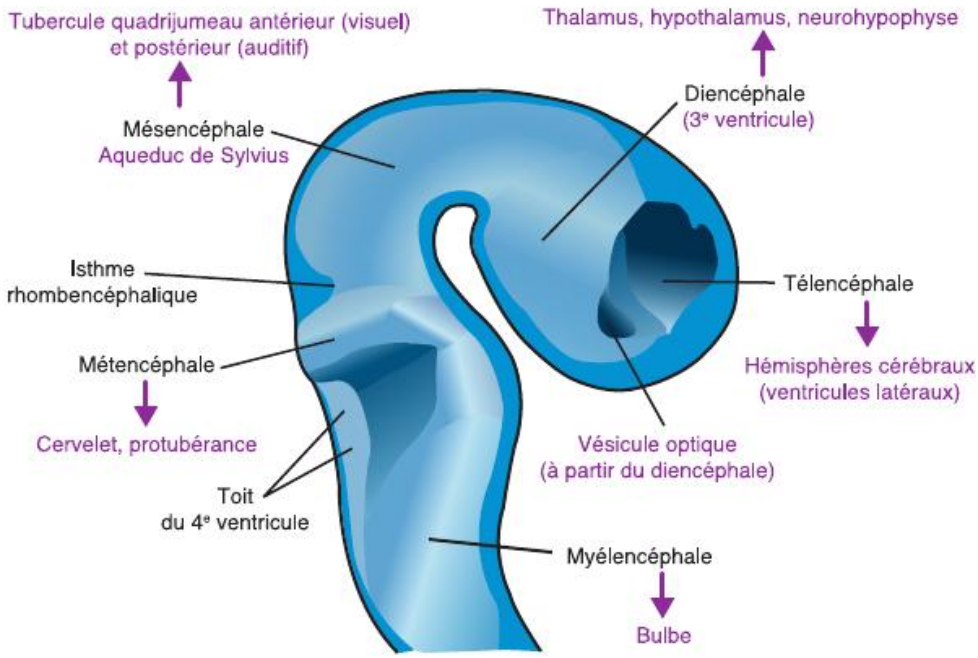


Figure 18.5 / Dessin d'une coupe sagittale d'un cerveau d'embryon au 32e jour du développement dans l'espèce humaine. Séparation des trois vésicules cérébrales primitives en télencéphale, diencéphale, mésencéphale, métencéphale et myélencéphale. Les principaux dérivés de chacune de ces vésicules sont indiqués.

très étroit et constituera l'*aqueduc de Sylvius*. Les ventricules latéraux communiquent avec le 3e ventricule par les *trous de Monro* (Fig. 18.5).

MOELLE ÉPINIÈRE (SPINALE)

● Neuroépithélium, manteau et couche marginale

Après sa fermeture, la paroi du tube neural est constituée de *cellules neuroépithéliales*. Ces cellules s'étendent sur toute l'épaisseur de la paroi et forment un épithélium pseudostratifié épais (Fig. 18.6). Elles sont en connexion les unes avec les autres par des complexes de jonction situés du côté de la lumière. Au cours de la formation de la gouttière neurale et immédiatement après la fermeture du tube neural, ces cellules se divisent rapidement, accroissant le stock de cellules neuroépithéliales. L'épithélium du tube neural récemment fermé est appelé *zone neuroépithéliale*, ou *neuroépithélium*.

Dès que le tube neural est fermé, les cellules neuroépithéliales commencent à donner naissance à un autre type de cellules, caractérisées par un grand noyau arrondi, à nucléoplasme pâle, avec un nucléole proéminent. Ces cellules sont les *neuroblastes primitifs* (Fig. 18.7). Ils constituent progressivement une zone qui entoure la couche neuroépithéliale, la *zone du manteau* (Fig. 18.8). Cette zone du manteau formera plus tard la *substance grise de la moelle*.

La couche la plus externe de la moelle épinière contient les fibres nerveuses provenant des neuroblastes du manteau, c'est la *zone marginale*. Par suite de la myélinisation des fibres nerveuses, cette couche prend un aspect blanchâtre et elle constituera la *substance blanche de la moelle* (Fig. 18.8).

● Lame fondamentale, lame alaire, toit et plancher

Par suite de la prolifération rapide des neuroblastes qui s'effectue au sein de la zone du manteau, on observe un épaississement ventral et dorsal du tube neural de chaque côté. L'épaississement ventral ou *lame fondamentale*, qui contient les neurones moteurs, constitue les futures *aires motrices* de la moelle ; l'épaississement dorsal, ou *lame alaire*, donnera les *aires sensitives* (Fig. 18.8A). Un sillon longitudinal, le *sulcus limitans*, marque la limite entre les deux territoires. Les régions dorsale et ventrale du tube neural

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

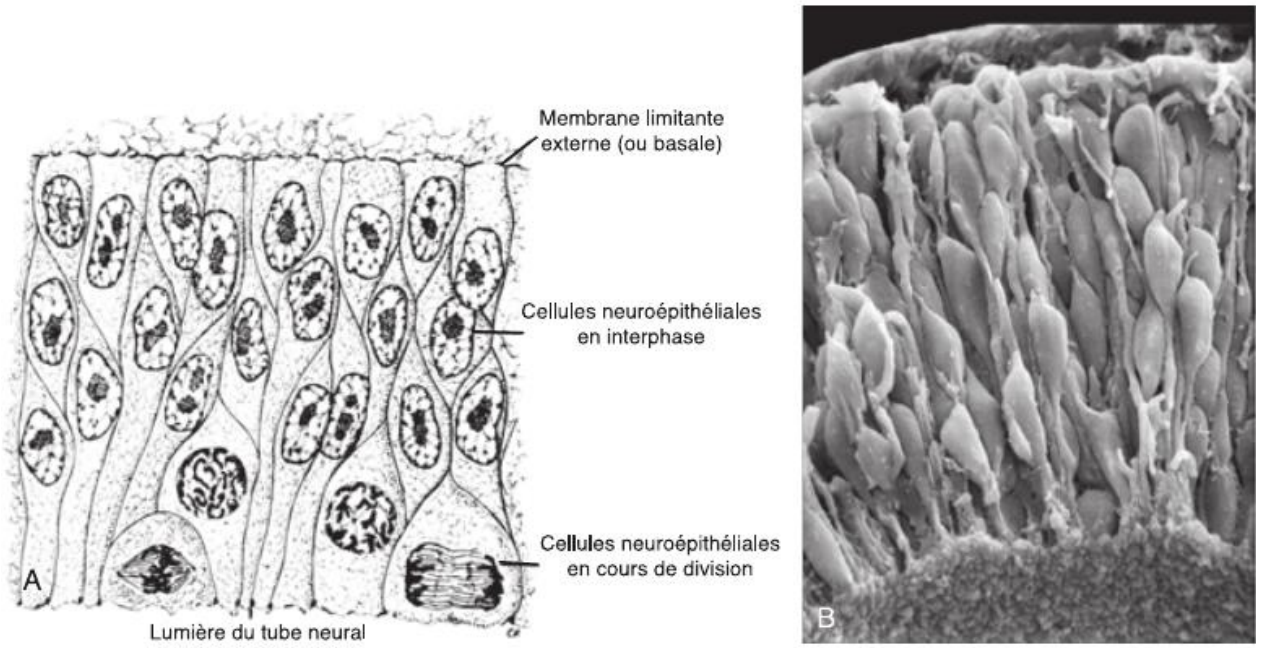


Figure 18.6 / **A.** Coupe transversale de la paroi du tube neural peu après sa fermeture. Les cellules neuroépithéliales, qui forment un épithélium pseudostratifié, occupent toute l'épaisseur de la paroi. Remarquer les divisions cellulaires au voisinage de la lumière du tube. **B.** Microphotographie au microscope électronique à balayage d'un tube neural d'embryon de poulet à un stade similaire à celui observé en **A**.

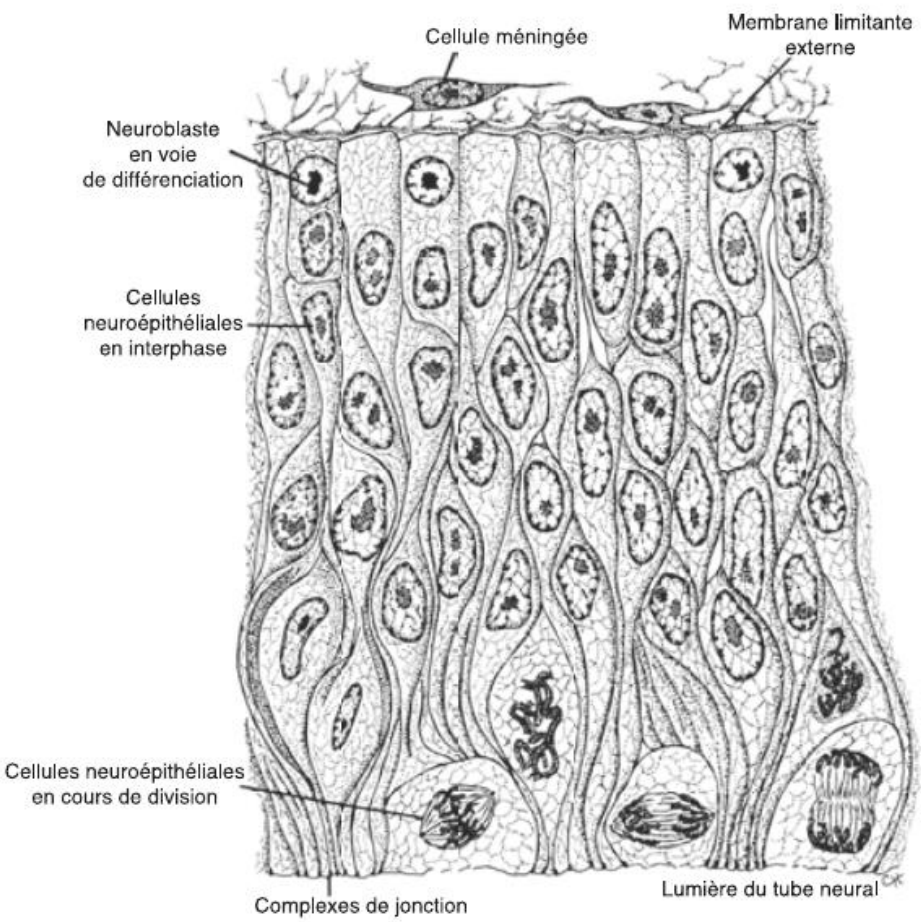


Figure 18.7 / Coupe transversale de la paroi d'un tube neural, à un stade un peu plus avancé que la figure 18.6. La plus grande partie de la paroi est faite de cellules neuroépithéliales. En périphérie, juste en bordure de la membrane limitante externe, on trouve des neuroblastes en voie de différenciation. Ces cellules, qui sont produites en abondance à partir des cellules neuroépithéliales vont former la zone du manteau.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

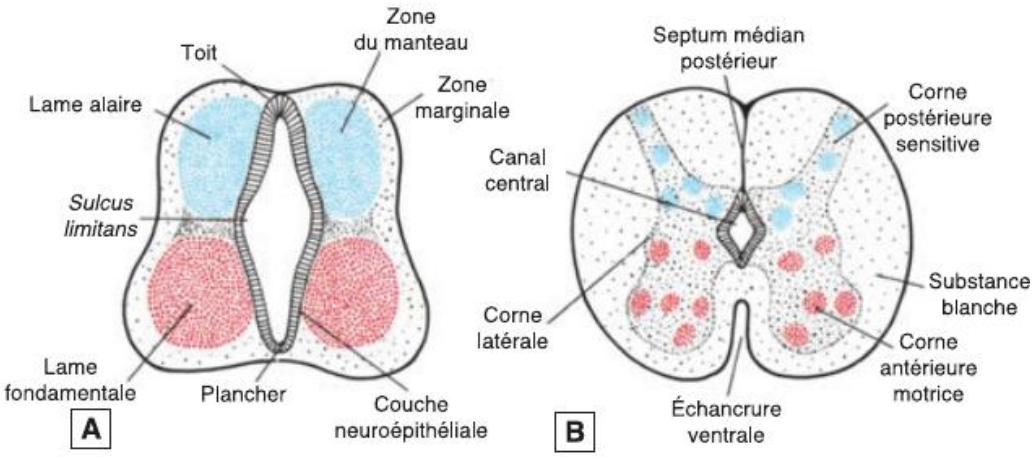


Figure 18.8 / A et B. Deux stades successifs du développement de la moelle épinière. Remarquer la formation des cornes antérieure, intermédiaire (latérale) et postérieure.

situées sur la ligne médiane, qui constituent le *toit* et le *plancher*, sont dépourvues de neuroblastes et servent de voie de passage aux fibres d'association allant de part et d'autre de la moelle.

Par ailleurs, entre ces cornes, antérieure motrice et postérieure sensitive de la moelle, il apparaît une accumulation de neurones formant la *corne latérale* (Fig. 18.8B), qui contient principalement des neurones appartenant à la partie sympathique du système nerveux autonome. La corne latérale n'est présente qu'au niveau de la moelle thoracique (T1 à T12) et de la moelle lombaire haute (L2-L3).

● Histogenèse

Neurones

Les *neuroblastes* ou cellules nerveuses primitives naissent exclusivement par division des cellules neuroépithéliales. Au début, ces neuroblastes ont un prolongement central qui va jusqu'à la lumière du tube (*dendrite temporaire*), mais lorsqu'ils migrent vers le manteau, ce prolongement disparaît et les neuroblastes passent par un stade de neuroblaste *apolaire* avec une forme arrondie (Fig. 18.9A). Au cours de leur différenciation ultérieure, on voit apparaître deux nouveaux prolongements cytoplasmiques aux pôles opposés de la cellule ; c'est le stade de *neuroblaste bipolaire* (Fig. 18.9B). À une extrémité de la cellule, le prolongement s'allonge rapidement pour former l'*axone primitif*, tandis qu'à l'autre extrémité le prolongement émet un certain nombre d'arborisations cytoplasmiques qui constituent les *dendrites primitifs* (Fig. 18.9C). À ce stade, la cellule est un *neuroblaste multipolaire* qui, au cours de son développement ultérieur, deviendra la cellule nerveuse adulte ou *neurone*. Dès que les neuroblastes se sont différenciés, ils perdent le pouvoir de se diviser. Les axones des neurones de la lame fondamentale traversent la zone marginale et émergent à la face ventrale de la moelle, où leur rassemblement constitue la *racine antérieure motrice du nerf spinal*. Ces fibres conduisent les influx moteurs de la moelle vers les muscles (Fig. 18.10).

Les axones des neurones de la corne postérieure sensitive (lame alaire) ont un comportement différent : ils pénètrent dans la zone marginale de la moelle, où ils effectuent un trajet ascendant ou descendant vers un autre étage de la moelle (*neurones d'association*).

Cellules de la névroglie

La majorité des cellules primitives de soutien, les *glioblastes*, se forment à partir de cellules neuroépithéliales lorsque la production des neuroblastes a cessé. Les glioblastes migrent de la zone neuroépithéliale vers le manteau et la zone marginale. Dans la zone du manteau, ils se différencient en *astrocytes protoplasmiques* et *fibreux* (Fig. 18.11). Ces cellules se positionnent entre les capillaires et les neurones. Elles participent à leur microenvironnement et à différentes fonctions métaboliques.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

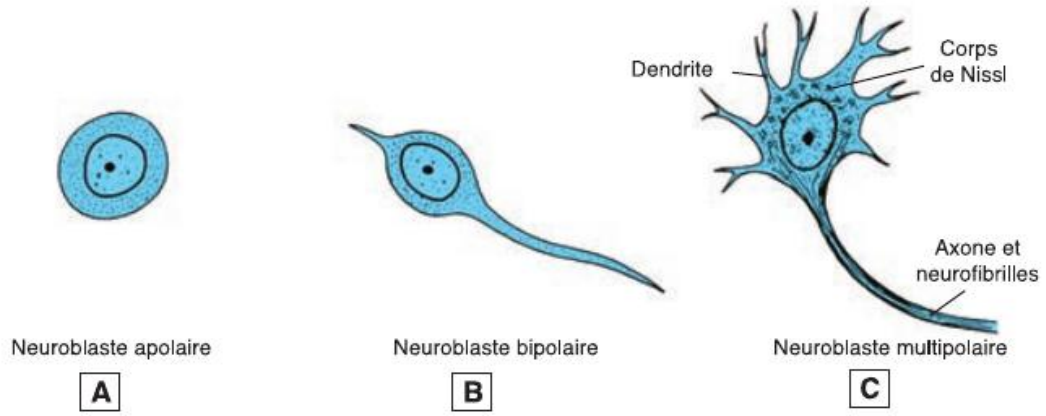


Figure 18.9 / Stades du développement du neuroblaste. Le neurone représente une unité anatomique et physiologique qui comprend le corps cellulaire et les prolongements.

Il existe un autre type de cellules de soutien, qui dérivent probablement des glioblastes ; ce sont les *oligodendrocytes*. Ces cellules, que l'on rencontre au départ dans la zone marginale vont former la gaine de myéline qui entoure les axones ascendants et descendants de cette zone marginale.

Dans la deuxième moitié du développement, un troisième type de cellules de soutien apparaît au sein du système nerveux central : les *cellules microgliales*. Ces cellules, qui ont de fortes potentialités phagocytaires, proviennent du mésenchyme vasculaire accompagnant les vaisseaux qui colonisent le tissu nerveux (Fig. 18.11). Lorsque les cellules neuroépithéliales cessent de produire des neuroblastes et des glioblastes, elles se différencient en cellules épendymaires qui borderont le canal central de la moelle épinière (canal épendymaire).

Cellules des crêtes neurales

Lors du soulèvement des bords de la gouttière neurale, un groupe de cellules s'isole latéralement (Fig. 18.2). Ces cellules, d'origine ectoblastique, constituent les *cellules des crêtes neurales*. De cette zone, qui s'étend sur toute la longueur du tube neural, les cellules migrent latéralement. Certaines de ces cellules donneront naissance aux *ganglions sensitifs des racines rachidiennes postérieures* ainsi qu'à d'autres types cellulaires (Fig. 18.2).

Au cours du développement ultérieur, les neuroblastes des ganglions sensitifs vont donner deux prolongements (Fig. 18.10A). Un prolongement centripète pénètre dans la région dorsale du tube neural. Il va soit se terminer dans la lame alaire, soit monter par la zone marginale vers un des centres cérébraux supérieurs. L'ensemble de ces prolongements cellulaires constitue la *racine postérieure sensitive du nerf spinal* (Fig. 18.10B). Les prolongements périphériques rejoignent les fibres de la racine antérieure motrice et participent ainsi à la formation du nerf rachidien mixte. Ces prolongements cellulaires périphériques innervent les organes récepteurs sensitifs. Ainsi, les neuroblastes du ganglion spinal dérivés des crêtes neurales donnent naissance aux *neurones de la racine postérieure*.

Les cellules des crêtes neurales donnent aussi d'autres dérivés : neuroblastes sympathiques, cellules de Schwann, mélanocytes, odontoblastes, méninges (NdT : méninges molles, la méninge dure provenant du mésenchyme ordinaire) et cellules mésenchymateuses des arcs branchiaux (voir Tab. 6.1, p. 88).

Nerfs spinaux (rachidiens)

Les fibres motrices apparaissent à la 4e semaine du développement. Elles naissent des *neurones situés dans la lame fondamentale (corne antérieure)*. Elles se rassemblent en faisceaux qui constitueront la *racine antérieure* (Fig. 18.10). La *racine postérieure* rassemble les *fibres sensitives* nées des neurones situés *à l'extérieur de la moelle épinière*, au niveau du *ganglion rachidien dérivé des crêtes neurales*. Les fibres centripètes se développent en direction de la corne postérieure de la moelle. Les fibres périphériques de la racine postérieure rejoignent les fibres motrices de la racine antérieure pour former le *nerf rachidien* (Fig. 18.10). Ainsi, les fibres de la racine dorsale

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

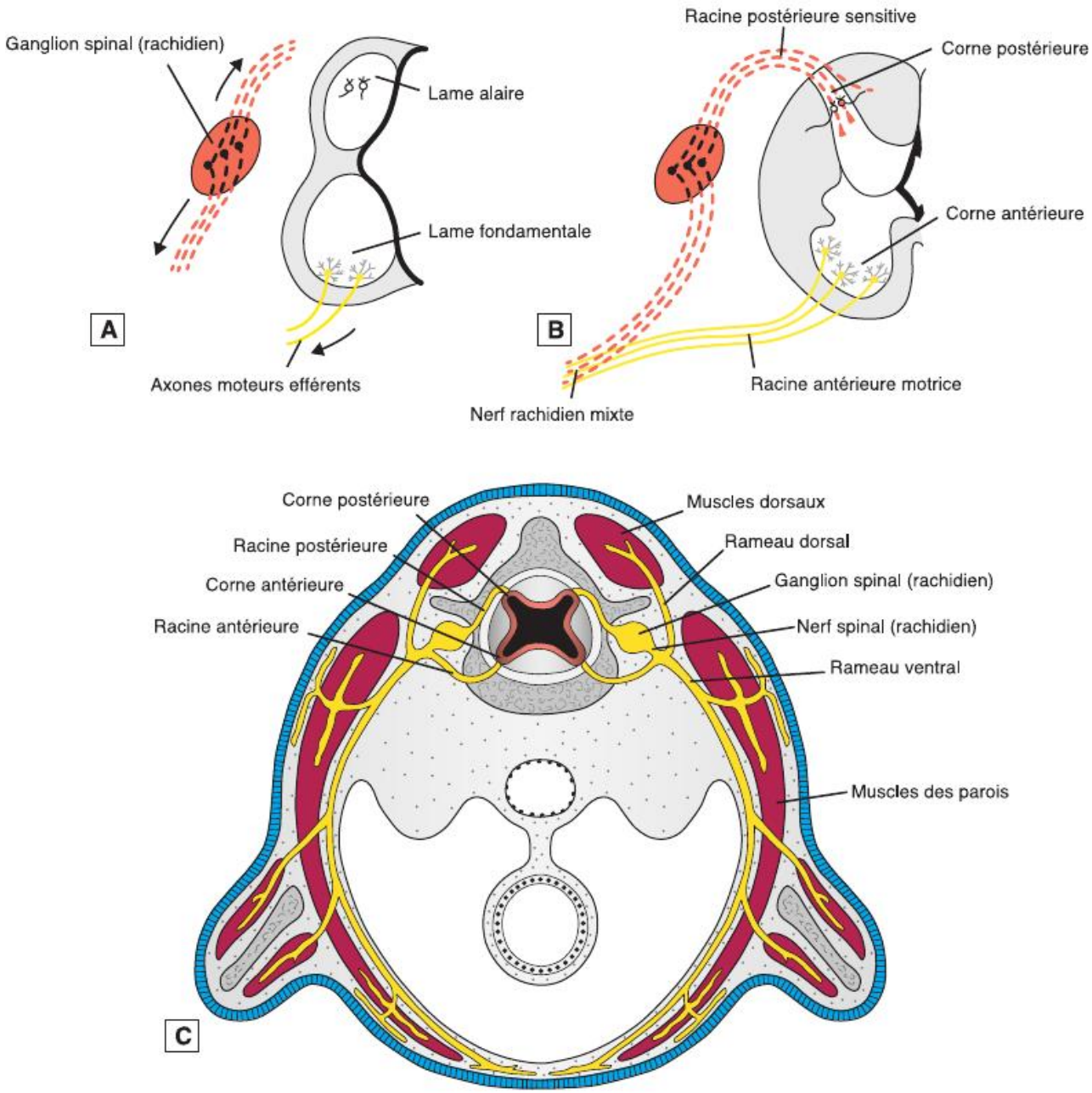


Figure 18.10 / A. Développement vers la périphérie des axones des neurones moteurs de la lame fondamentale ; développement vers la corne postérieure de la moelle et vers la périphérie des prolongements des neurones du ganglion rachidien. **B.** Les fibres nerveuses des racines antérieures motrice et postérieure sensitive se rejoignent pour constituer le nerf rachidien mixte. **C.** Coupe transversale montrant les racines rachidiennes dorsale et ventrale fusionnant pour donner le nerf rachidien mixte. Ce nerf rachidien constitué donne un rameau dorsal et un rameau ventral. Le rameau dorsal innerve les muscles du dos (muscles épaxiaux) et fournit une innervation sensitive à la colonne vertébrale et à la peau du dos. Le rameau ventral innerve les muscles des parois et des membres (muscles hypaxiaux) et fournit aussi des fibres sensitives à la peau et à d'autres structures. Ainsi, les racines postérieures sont constituées de fibres sensitives et les racines antérieures de fibres motrices. Les nerfs rachidiens et leurs deux rameaux dorsaux et ventraux contiennent les deux types de fibres.

véhiculent l'innervation sensitive alors que les fibres de la racine ventrale véhiculent l'innervation motrice. Le nerf rachidien contient donc les deux types de fibres. Presque aussitôt, ce nerf rachidien se divise en un *rameau dorsal* et un *rameau ventral qui contiennent chacun les deux types de fibres*. Le rameau dorsal innerve les muscles axiaux, les articulations intervertébrales, les téguments dorsaux. Le rameau ventral fournit l'innervation des membres, de la paroi antérieure du tronc et de l'abdomen, et entre dans la constitution *des principaux plexus (brachial et lombosacré)*.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

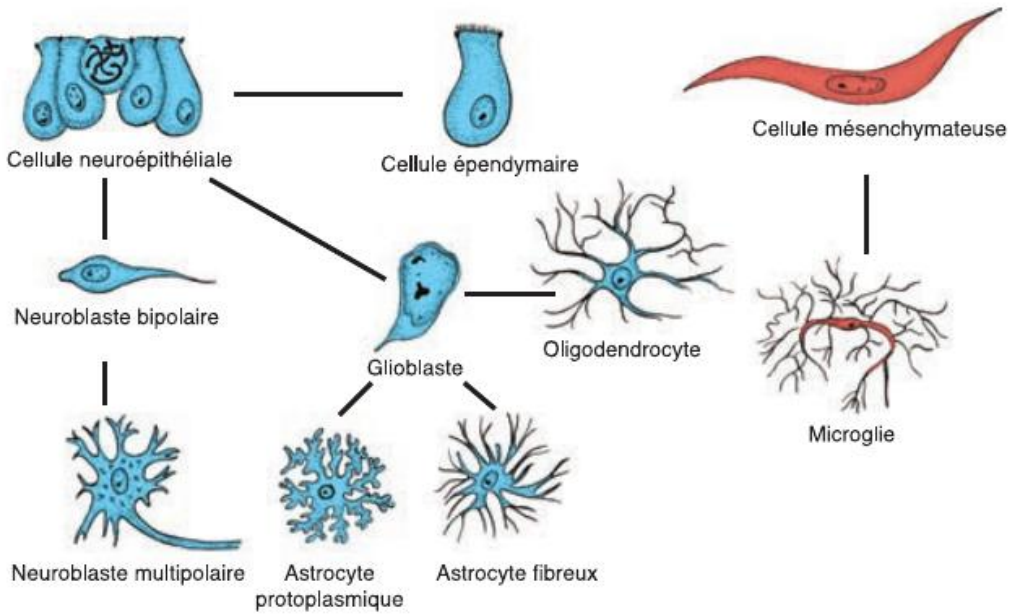


Figure 18.11 / Origine des cellules nerveuses et des différents types de cellules de la névroglie. Les neuroblastes, les astrocytes fibreux et protoplasmiques, ainsi que les cellules épendymaires proviennent des cellules neuroépithéliales. La microglie se forme à partir du mésenchyme associé aux vaisseaux sanguins qui colonisent le système nerveux central.

Myélinisation

La myélinisation des nerfs périphériques est assurée par les *cellules de Schwann*. Provenant des crêtes neurales, ces cellules migrent vers la périphérie et s'enroulent autour des axones pour former le *neurilemme* (Fig. 18.12). Chaque cellule ne myélinise qu'un seul axone. À partir du 4e mois de la vie fœtale, les fibres nerveuses prennent petit à petit un aspect blanchâtre dû au dépôt de *myéline* entre l'axone et le neurilemme. Cette substance se forme à la suite de l'enroulement répété de la membrane de la cellule de Schwann autour de l'axone (Fig. 18.12C).

Toute différente est la gaine de myéline des fibres nerveuses situées à l'intérieur de la moelle. Ici, la gaine est formée par les *oligodendrocytes* (Fig. 18.12B, C). Contrairement aux cellules de Schwann, un seul oligodendrocyte peut myéliniser jusqu'à 50 axones. La myélinisation des fibres nerveuses médullaires commence vers le 4e mois de la vie intra-utérine, mais un certain nombre de fibres motrices descendantes provenant des centres cérébraux supérieurs ne sont pas myélinisées avant la 1re ou la 2e année de la vie post-natale. Les faisceaux d'axones se myélinisent vers la période durant laquelle ils deviennent fonctionnels.

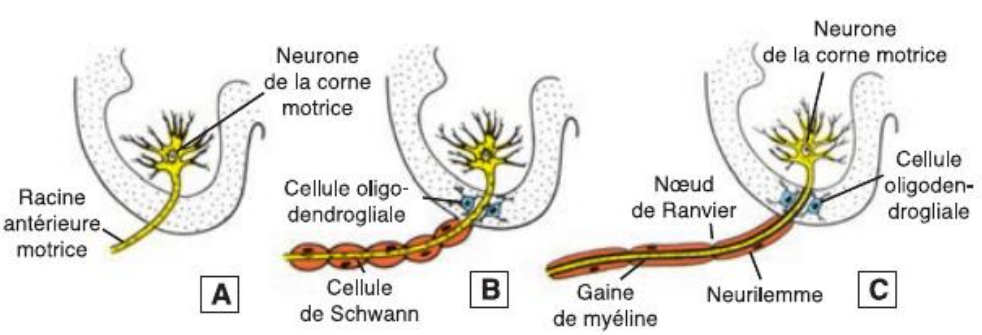


Figure 18.12 / **A.** Neurone de la corne antérieure de la moelle avec son axone dans la racine ventrale en formation, sans myéline. **B.** À l'intérieur de la moelle, les cellules de l'oligodendroglie entourent l'axone ; à l'extérieur, les cellules de Schwann commencent à entourer l'axone dans la racine. **C.** La gaine de myéline est formée, à l'intérieur de la moelle, par les oligodendrocytes, et à l'extérieur par les cellules de Schwann.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

● Modifications topographiques de la moelle

Au 3e mois du développement, la moelle épinière s'étend sur toute la longueur de l'embryon, et les nerfs rachidiens traversent les futurs trous de conjugaison à leur niveau d'origine (Fig. 18.13A). À un âge plus avancé, la colonne vertébrale et la dure-mère s'allongent plus rapidement que le tube neural et l'extrémité terminale de la moelle se trouve progressivement amenée à un niveau plus élevé. À la naissance, la moelle se termine au niveau de la 3e vertèbre lombaire (L3) (Fig. 18.13C). Par suite de cette inégalité de croissance, *les racines spinales antérieures et postérieures* cheminent obliquement de leur segment d'origine vers l'étage correspondant de la colonne vertébrale où elles fusionnent. Mais la dure-mère reste accolée au rachis jusqu'au niveau coccygien.

Chez l'adulte, la moelle épinière se termine au niveau de L2-L3 alors que la dure-mère et l'espace subarachnoïdien s'étendent jusqu'à S2. À l'extrémité de la moelle, il existe une formation filamenteuse de pie-mère, le *filum terminale*, qui s'étend caudalement, traverse la dure-mère au-delà de S2 et s'insère sur le coccyx. Il marque la zone de régression de la moelle épinière et fournit un support physique pour cette moelle. Les nerfs rassemblés au-dessous de l'extrémité inférieure de la moelle dans le sac dural constituent la *queue de cheval*. Lorsqu'on pratique une *ponction lombaire*, on introduit l'aiguille à la partie basse du rachis lombaire (L4-L5), ce qui permet d'éviter la partie basse de la moelle.

● Régulation moléculaire du développement de la moelle épinière

La différenciation des régions dorsale (sensitive) et ventrale (motrice) de la moelle épinière dépend des gradients de concentration des TGF-β *(transforming growth factor)*, une famille de facteurs de croissance sécrétés par la partie dorsale du tube neural, et du facteur *Sonic hedgehog* (SHH) sécrété par la notochorde et le plancher du tube neural (Fig. 18.14A). Au départ, les facteurs BMP4 et 7 (*bone morphogenetic protein*) sont sécrétés par l'ectoblaste recouvrant le tube neural, et leur présence contribue à un second système de signalisation au niveau du toit du tube neural. Ainsi BMP4, situé dans le toit, induit une cascade de

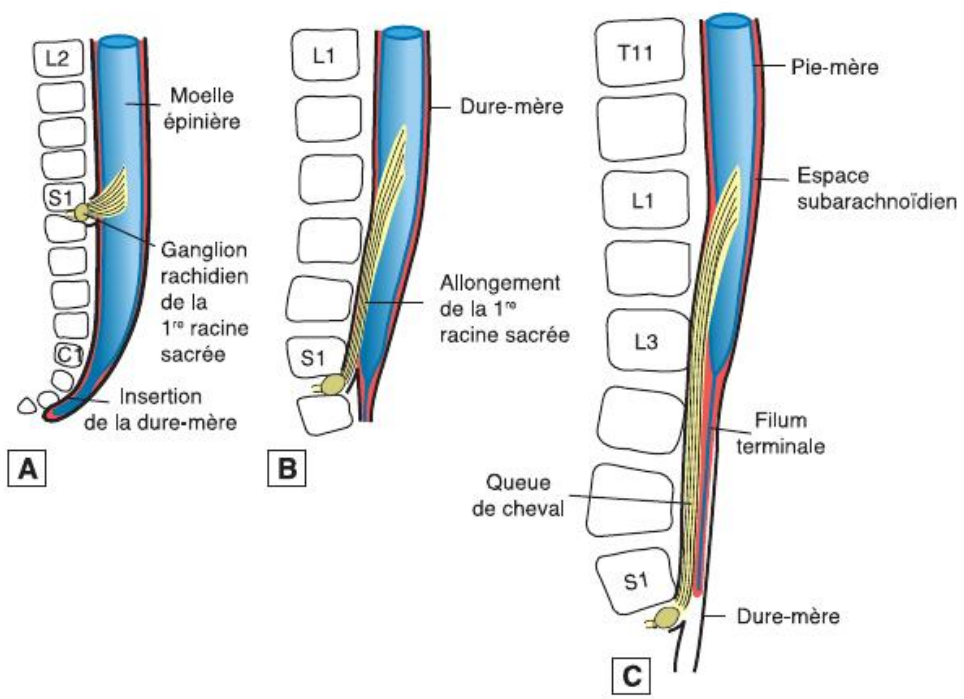


Figure 18.13 / Rapports de la partie terminale de la moelle épinière et de la colonne vertébrale à différents stades du développement. **A.** Vers le 3e mois. **B.** À la fin du 5e mois. **C.** Chez le nouveau-né.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

protéines de type TGF-β, dont BMP5, BMP7, activine et dorsaline, dans le toit de la plaque neurale et dans les régions avoisinantes. Cette cascade est organisée dans le temps et l'espace de telle sorte qu'il s'établit un gradient de concentration dorso-ventral pour ces facteurs. En conséquence, les cellules situées près du toit de la plaque neurale sont exposées aux concentrations les plus élevées, alors que les autres cellules sont exposées à une concentration d'autant plus faible qu'elles sont situées plus ventralement.

Des événements similaires surviennent dans la région ventrale du tube neural dont la molécule responsable du signal est SHH. Ce facteur est d'abord exprimé dans la notochorde, puis dans un second centre dans le plancher de la plaque neurale (Fig. 18.14A). En conséquence, il y a une concentration décroissante de SHH de la partie ventrale vers la partie dorsale du tube neural.

Ainsi, deux zones de gradients de concentration se recouvrant sont établies entre les membres de la famille des TGF-β et SHH. Ces gradients activent alors des facteurs de transcription qui régulent la différenciation des neurones moteurs et sensitifs. Par exemple, de fortes concentrations de facteurs TGF-β et de très faibles concentrations de SHH dans la partie dorsale du tube neural activent *PAX3* et *7* qui contrôlent la différenciation des neurones sensitifs (Fig. 18.14B). De manière similaire, de fortes concentrations de SHH et de très basses concentrations de molécules TGF-β dans les régions les plus ventrales entraînent l'activation de *NKX2.2* et *NKX6.1* et la différenciation de neurones de la corne antérieure. Plus dorsalement, on trouve de plus faibles concentrations de SHH et de plus fortes concentrations de TGF-β et l'expression des facteurs de transcription *NKX6.1* et *PAX6* y induit la différenciation des neurones moteurs de la corne antérieure. Ces interactions moléculaires multiples contribuent à produire tous les différents types de neurones de la moelle épinière.

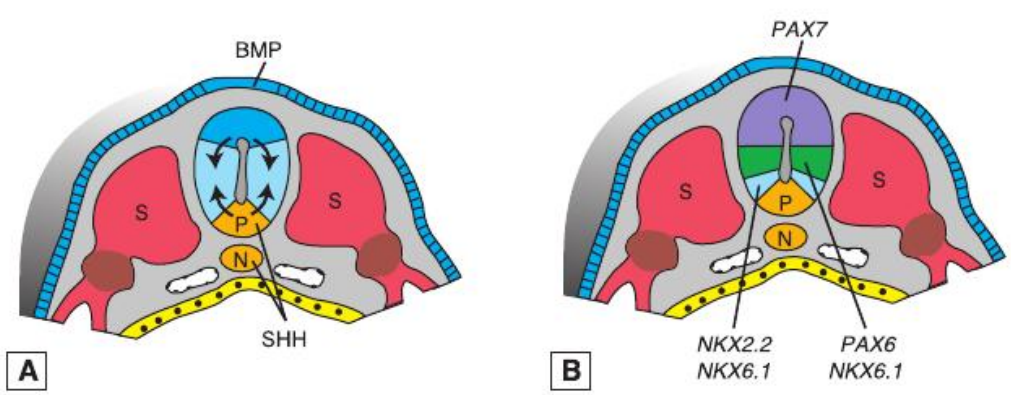


Figure 18.14 / A et B. Illustrations de la régulation moléculaire de la différenciation neuronale dans la moelle épinière. **A.** Initialement, BMP4 et 7, sécrétés dans l'ectoblaste recouvrant le tube neural, sont responsables des mécanismes de signalisation dans le toit de la plaque neurale. Puis BMP4, dans le toit de la plaque, active une cascade de protéines TGF-β, incluant BMP5 et 7, activine et dorsaline dans cette région. De même, SHH (*Sonic hedgehog*) sécrété par la notochorde est responsable des mécanismes de signalisation dans le plancher de la plaque. De cette façon, un gradient s'établit dans le tube neural par la combinaison de l'expression de facteurs dorsaux et ventraux. **B.** Les gradients établis par les protéines TGF-β et SHH activent les facteurs de transcription qui régulent la différenciation neuronale. Par exemple, de fortes concentrations de TGF-β dans la partie dorsale du tube neural activent *PAX3* et *7* qui contrôlent la différenciation des neurones sensitifs. De fortes concentrations de SHH associées à de très faibles concentrations de TGF-β près du plancher de la plaque activent *NKX2.2* et *NKX6.1* et la formation de neurones de la région ventrale. Des concentrations légèrement plus élevées de TGF-β et légèrement plus basses de SHH activent *NKX6.1* et *PAX6*, et la différenciation des neurones moteurs de la corne antérieure et ainsi de suite. S : somite ; N : notochorde ; P : partie ventrale du tube neural (plancher).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Applications cliniques

Anomalies de fermeture du tube neural

La plupart des malformations du système nerveux central résultent d'une anomalie de la fermeture de la gouttière neurale aux 3e et 4e semaines du développement. Les *anomalies de fermeture du tube neural* qui en résultent peuvent s'étendre aux méninges, aux vertèbres, aux muscles paravertébraux et aux téguments. La fréquence des anomalies de fermeture du tube neural, y compris les *spina bifida* et les anencéphalies, varie selon les populations et peut atteindre 1 naissance sur 200 dans certaines régions comme le nord de la Chine. La fréquence aux États-Unis a chuté de 25 % environ à 1 naissance sur 1 500 depuis l'enrichissement des farines en acide folique en 1998.

Le terme de *spina bifida* est un terme général pour les anomalies de fermeture du tube neural affectant la région spinale. Il désigne au sens littéral une absence de fusion des arcs postérieurs vertébraux. L'anomalie peut comporter ou non une atteinte des tissus nerveux. Le *spina bifida occulta* n'intéresse que l'arc postérieur de la vertèbre. Il est recouvert par la peau, et le tissu nerveux sous-jacent est intact (Fig. 18.15A). L'anomalie siège habituellement dans

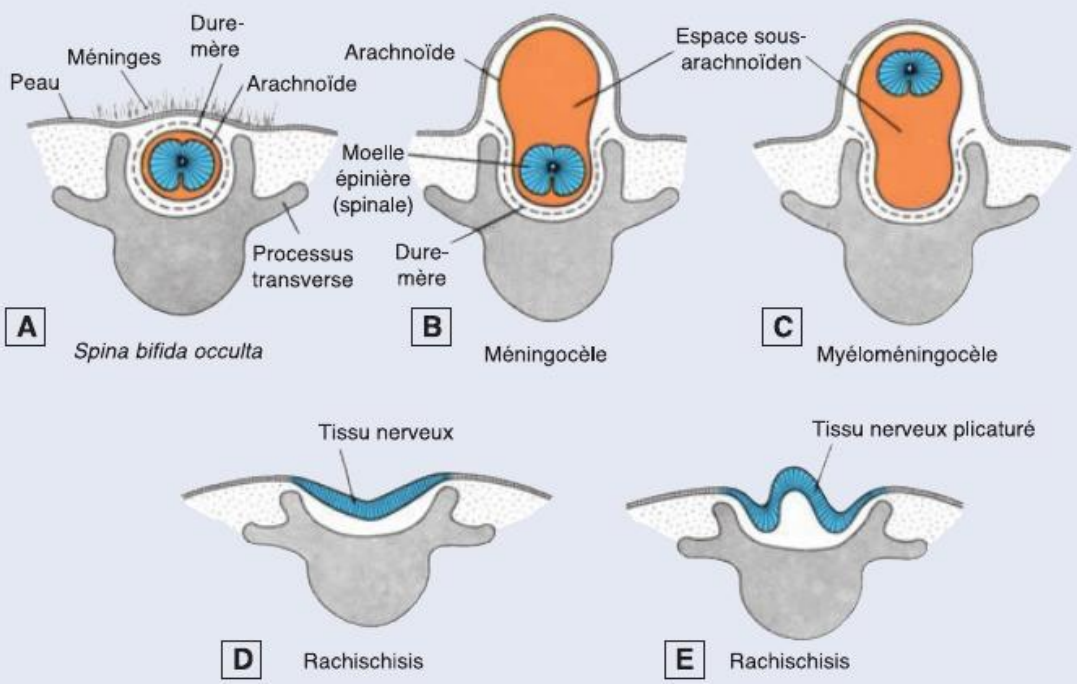


Figure 18.15 / A-E. Dessins illustrant diverses formes d'anomalies de fermeture du tube neural impliquant la moelle épinière. Le terme *spina bifida* fait référence à toutes ces anomalies parce que l'arc postérieur d'une ou plusieurs vertèbres est incomplètement formé en raison d'une absence de fermeture de la vertèbre en arrière de la moelle épinière. Dans certains cas, l'anomalie vertébrale est recouverte par la peau (*spina bifida occulta* **[A]**), avec la moelle épinière intacte et en place dans le canal vertébral. Souvent le *spina bifida occulta* est repérable par une touffe de poils en regard. Dans le méningocèle (**B**), il y a un sac contenant uniquement des méninges qui fait saillie à la partie postérieure, alors que dans le myéloméningocèle (**C**), il y a aussi du tissu nerveux dans le sac hernié. Le rachischisis fait référence à une malformation dans laquelle le tube neural n'est pas fermé, ce qui conduit à un *spina bifida* et à l'exposition externe de tissu nerveux qui devient souvent nécrotique (**D et E**). Le rachischisis peut survenir au niveau de la moelle spinale ou de certaines régions du cerveau et représente la forme la plus sévère de ces anomalies. La plupart des *spina bifida* surviennent dans la région lombosacrée et la fréquence de ces anomalies peut être réduite de 50 à 70 % par la prise d'acide folique par la mère (400 µg/j) avant et pendant la grossesse.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

la région sacrée (S1-S2), à un niveau qui peut être identifiable par une touffe de poils. Elle est asymptomatique et existe chez 10 % de la population normale. Cette malformation, qui correspond à une absence de fusion de l'arc postérieur, n'est généralement pas détectée à la naissance et n'entraîne pas de trouble. Elle est généralement identifiée à l'occasion d'un examen radiologique de la région lombaire ou sacrée.

D'autres formes de *spina bifida* correspondent au méningocèle et au myéloméningocèle. Il s'agit de formes graves sources de troubles neurologiques majeurs dans lesquelles les structures nerveuses et/ou méningées malformées font saillie à travers un défaut de l'arc vertébral et de la peau pour former une tuméfaction kystique (Fig. 18.15). La malformation siège le plus souvent dans la région lombosacrée et entraîne des troubles neurologiques mais elles ne sont généralement pas associées à un retard mental. Le contenu est constitué soit d'une simple poche arachnoïdienne contenant du LCR (*méningocèle*) (Fig. 18.15B), soit de structures diverses méningées et nerveuses (*myéloméningocèle*) (Fig. 18.15C). Dans d'autres cas, l'absence de développement des berges de la plaque neurale conduit à une masse de tissu nerveux aplatie (*spina bifida* avec myéloschisis ou *rachischisis*) (Fig. 18.15D, E et Fig. 18.16). Une *hydrocéphalie* nécessitant une intervention chirurgicale est habituellement associée dans les formes graves de *spina bifida* (80 à 90 % des cas). Cette hydrocéphalie est généralement en rapport avec une *malformation de type Arnold-Chiari* (qui correspond à un engagement du cervelet dans le trou occipital), qui interrompt la circulation du liquide céphalorachidien et cause l'hydrocéphalie. La hernie du cervelet est provoquée par des adhérences anormales entre la moelle épinière et le rachis. Lors de la croissance du canal vertébral, ces adhérences entraînent le cervelet dans le trou occipital, interrompant la circulation du liquide céphalorachidien. L'hydrocéphalie peut se traiter en insérant un shunt ventriculopéritonéal qui permet le drainage du liquide céphalorachidien à partir de l'un des ventricules vers la cavité péritonéale.

Le diagnostic prénatal des *spina bifida* fait appel à l'échographie et au dosage de l'α-fœtoprotéine dans le sang maternel et dans le liquide amniotique. Les vertèbres peuvent être observées à partir de la 12e semaine de grossesse, permettant le repérage des anomalies de fermeture du canal rachidien. La réparation chirurgicale *in utero* de *spina bifida* importants a récemment été tentée expérimentalement chez l'homme vers la 22e semaine avec une amélioration du pronostic post-natal. Le fœtus *in utero* est exposé par une incision, la lésion est prise en compte chirurgicalement puis le fœtus repositionné dans la cavité utérine.

L'hyperthermie, le valproate de sodium, l'hypervitaminose A et un grand nombre d'agents tératogènes sont considérés comme capables de produire ces malformations. L'origine est le plus souvent multifactorielle et le risque malformatif augmente lorsqu'un cas est déjà survenu dans une même fratrie. On a montré récemment que l'*acide folique* pouvait réduire la fréquence de ces malformations

Figure 18.16 / Forme sévère de *spina bifida* étendu à plusieurs vertèbres lombaires et sacrées.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

de 50 à 70 % *si 400 µg* en sont pris chaque jour, en commençant le traitement 1 mois avant la conception et en le poursuivant pendant toute la durée de la grossesse. La prise d'acide folique pourrait aussi réduire l'incidence des *troubles du spectre autistique*. Dans la mesure où 50 % des grossesses sont non programmées, il est recommandé que toutes les femmes en âge de procréer prennent un traitement multivitaminique contenant 400 µg/j d'acide folique. De plus les femmes qui ont un enfant avec une anomalie de fermeture du tube neural, ou qui ont une histoire familiale de cette nature, devraient prendre 400 µg/j d'acide folique puis 4 000 µg/j (4 mg) au moins 1 mois avant la conception jusqu'au 3e mois de gestation.

ENCÉPHALE

L'encéphale est divisé en différents territoires : le *tronc cérébral* (constitué des dérivés du myélencéphale, du pont (protubérance annulaire) issu du métencéphale, et du mésencéphale) et les *centres supérieurs* (cervelet et hémisphères cérébraux). Le tronc cérébral est un prolongement direct de la moelle épinière et a une organisation similaire. On y retrouve donc, de chaque côté de la ligne médiane, des *lames fondamentales* et des *lames alaires* bien distinctes, qui représentent respectivement les aires motrices et sensitives. En revanche, au niveau des centres supérieurs, on ne retrouve pas cette disposition et au contraire, les dérivés des lames alaires prédominent et ceux des lames fondamentales régressent.

● Rhombencéphale (cerveau postérieur)

Le rhombencéphale est constitué par le *myélencéphale*, la plus caudale des vésicules cérébrales, et par le *métencéphale*, qui va de la courbure pontique à l'isthme rhombencéphalique (Fig. 18.5 et 18.17).

Myélencéphale

Cette vésicule cérébrale donne naissance au *bulbe rachidien*, une zone de transition entre la moelle épinière et le cerveau. Elle diffère morphologiquement de la moelle épinière en ce que ses parois latérales s'écartent à la façon d'un livre ouvert (Fig. 18.18). Les lames fondamentale et alaire, séparées par le *sulcus limitans*, sont bien

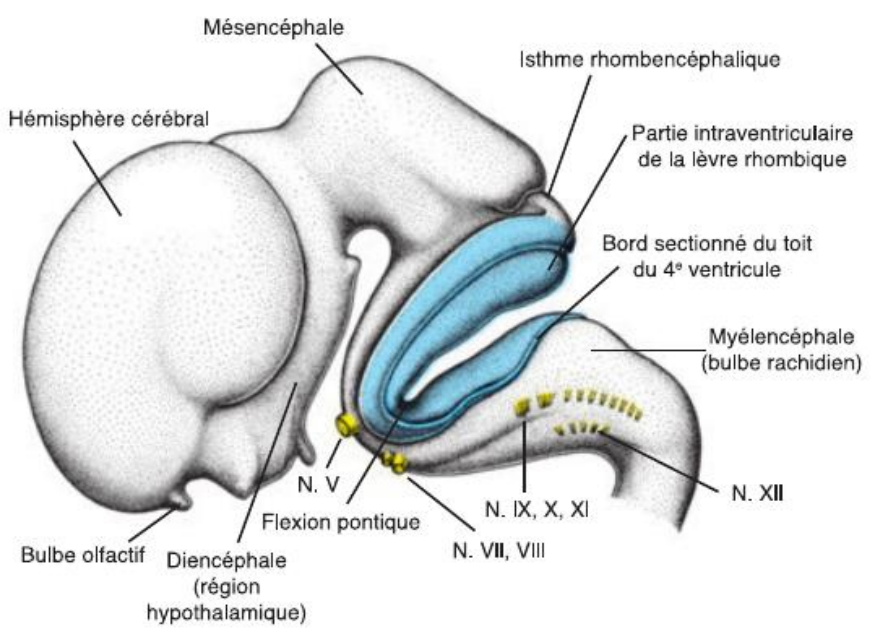


Figure 18.17 / Vue latérale des vésicules cérébrales chez un embryon de 8 semaines (longueur vertex-coccyx : 27 mm environ). Le toit du rhombencéphale a été retiré pour montrer la partie intraventriculaire de la lèvre rhombique. Remarquer l'origine des nerfs crâniens.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

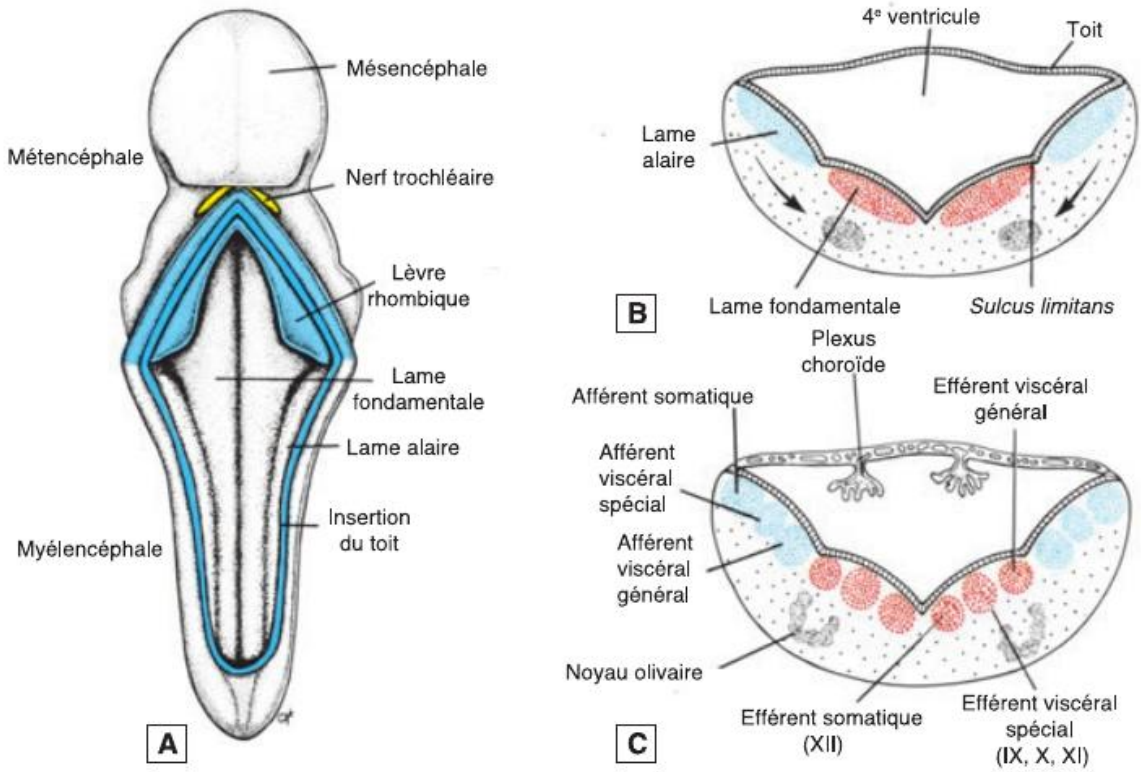


Figure 18.18 / A. Vue dorsale du plancher du 4e ventricule chez un embryon de 6 semaines (après avoir retiré le toit). Remarquer les lames fondamentales et alaires dans le myélencéphale. La lèvre rhombique est visible dans le métencéphale. **B et C.** Schémas montrant la situation et la différenciation des lames fondamentales et alaires du myélencéphale à différents stades du développement. Remarquer la formation des noyaux dans les lames fondamentales et alaires. Les flèches indiquent le trajet des cellules de la lame alaire vers le noyau olivaire. Les plexus choroïdes sécrètent le liquide céphalorachidien.

distinctes. La lame fondamentale, comparable à celle de la moelle, contient les noyaux moteurs répartis en trois groupes : un groupe médial ou *efférent somatique*, un groupe intermédiaire *efférent viscéral spécial* (*ou branchial*), et un groupe latéral *efférent viscéral général* (Fig. 18.18C, Tab. 18.1).

Le groupe efférent somatique contient les neurones moteurs qui forment la *prolongation céphalique de la corne antérieure de la moelle*. Ce groupe se poursuit en avant dans le mésencéphale, de sorte qu'on l'appelle *colonne efférente somatique motrice*. Dans le myélencéphale, cette colonne est représentée par les neurones du *nerf grand hypoglosse* (XII) qui fournit l'innervation des muscles de la langue. Dans le métencéphale et le mésencéphale, elle contient les neurones du *moteur oculaire externe* (VI) (Fig. 18.19), du *trochléaire* (IV) et du *moteur oculaire commun* (III) respectivement (voir Fig. 18.23). Ces nerfs sont destinés aux muscles oculomoteurs.

Le *groupe efférent viscéral spécial* (*branchial*), qui se prolonge dans le métencéphale formant ainsi la *colonne efférente viscérale spéciale*, contient les neurones moteurs qui fournissent l'innervation des *muscles striés* dérivant des arcs branchiaux. Dans le myélencéphale, la colonne est représentée par les neurones du *nerf spinal* (XI), du *vague* (X) et du *glossopharyngien* (IX).

Le groupe *efférent viscéral général* contient les neurones moteurs qui contrôlent les mouvements *involontaires de la musculature* du tractus respiratoire, du tube digestif et du cœur.

La lame alaire contient trois groupes de *noyaux de relais sensitifs* (Fig. 18.18C, Tab. 18.1). Le plus latéral ou *afférent somatique* reçoit les influx sensitifs de douleur, température et toucher en provenance du pharynx par l'intermédiaire du *nerf glossopharyngien* (IX). Le groupe intermédiaire, ou *afférent spécial*, reçoit les influx des bourgeons du goût de la langue, du palais, de l'oropharynx et de

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Tableau 18.1 / Organisation des neurones des lames alaires et fondamentales dans le tronc cérébral.

Type	Type d'innervation	Structures innervées	Nerfs crâniens	Localisation
Efférent somatique général	Muscles striés squelettiques	Muscles de l'œil, langue	III, IV*, VI, XII	Métencéphale, Myélencéphale
Efférent viscéral spécial (ou branchial)**	Muscles striés du pharynx (voir Tab. 17.1, p. 332)	Muscles issus des arcs branchiaux	V, VII, IX, X, XI	Métencéphale, Myélencéphale
Efférent viscéral général	Innervation parasympathique de l'œil	Sphincter de la pupille	III	Mésencéphale
	Muscles lisses	Voies respiratoires, viscères, cœur, glandes salivaires	IX, X	Myélencéphale
Afférent viscéral général	Viscères	Intéroception du tractus gastro-intestinal	IX, X	Myélencéphale
Afférent spécial (somatique et viscéral)	Goût	Goût (langue, palais et épiglotte)	VII, IX, X	Métencéphale, Myélencéphale
	Audition et équilibration	Cochlée et canaux semi-circulaires	VIII	Métencéphale
Afférent somatique général	Sensations générales pour la tête et le cou	Toucher, température, douleur, tête et cou ; muqueuses de la cavité buccale, nasale et du pharynx	V, VII, IX, X	Métencéphale, Myélencéphale

* IV est issu du métencéphale mais migre vers le mésencéphale.

** Branchial fait référence aux arcs branchiaux (voir chapitre 17, p. 333).

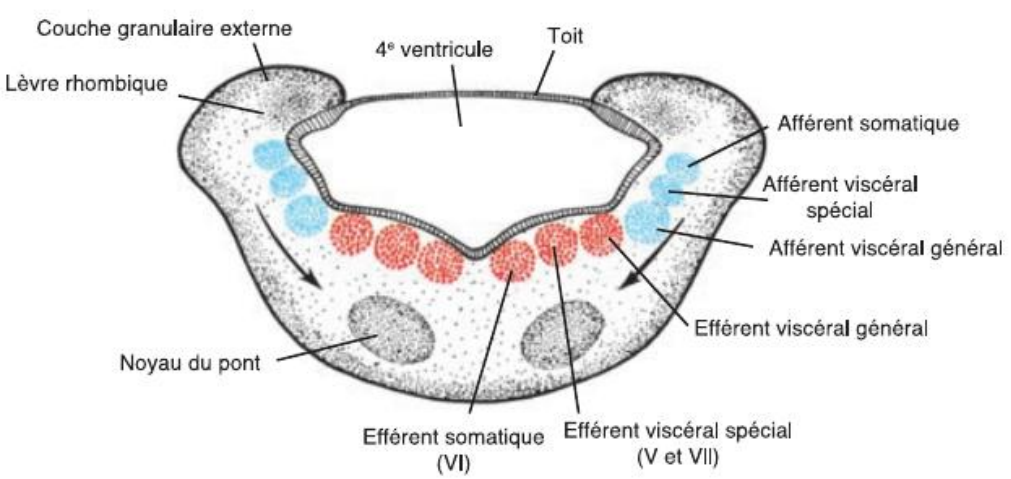


Figure 18.19 / Coupe transversale schématique de la partie caudale du métencéphale. Remarquer la différenciation des noyaux moteurs et sensitifs dans les lames fondamentales et alaires. Remarquer la situation des lèvres rhombiques qui se projettent en partie dans la lumière du 4e ventricule et en partie au-dessus de l'insertion du toit. Les flèches désignent la direction de la migration des noyaux de la protubérance.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

l'épiglotte. Il reçoit aussi les sensations auditives et de l'équilibration par le *nerf vestibulocochléaire* (VIII). Le groupe médial, ou *afférent viscéral général*, reçoit la sensibilité intéroceptive du tractus gastro-intestinal et du cœur.

Le toit du myélencéphale est constitué d'une seule couche de cellules épendymaires, recouvertes d'un mésenchyme vasculaire, la *pie-mère* (Fig. 18.18C). La combinaison des deux forme la *toile choroïdienne*. Par suite de la prolifération active du mésenchyme vasculaire, la toile choroïdienne forme un certain nombre d'invaginations qui se projettent dans la cavité ventriculaire sous-jacente (Fig. 18.18C). Ces formations pelotonnées constituent les *plexus choroïdes* du 4e ventricule, qui sécrètent le liquide céphalorachidien.

Métencéphale

Comme le myélencéphale, le métencéphale est caractérisé par une lame fondamentale et une lame alaire (Fig. 18.19). Il y a deux éléments nouveaux qui forment : le *cervelet*, qui représente le principal centre de coordination des mouvements et des attitudes posturales (Fig. 18.20) et le pont (la *protubérance annulaire*), qui constitue la voie de passage des fibres nerveuses entre la moelle épinière et les cortex cérébral et cérébelleux.

Chaque lame fondamentale du métencéphale (Fig. 18.19, Tab. 18.1) comporte trois groupes de neurones moteurs :

- le groupe *efférent somatique* en position médiale, qui donne naissance au *nerf moteur oculaire externe* (abducens) ;
- le groupe *efférent viscéral spécial*, qui contient les noyaux du nerf *trijumeau* et du *nerf facial* innervant la musculature du 1er et du 2e arc branchial ;
- le groupe *efférent viscéral général* dont les axones innervent les glandes sous-maxillaire et sublinguale.

La couche marginale des lames fondamentales subit une expansion notable et livre passage aux fibres reliant le cerveau et le cervelet avec la moelle. C'est pourquoi on donne aussi à la protubérance le nom de *pont* (NdT : pont de Varole). En plus de ces fibres nerveuses, la protubérance contient aussi les *noyaux du pont*, qui prennent naissance dans les lames alaires du métencéphale et du myélencéphale (voir flèches Fig. 18.19).

Les lames alaires du métencéphale contiennent trois groupes de noyaux sensitifs : un groupe *afférent somatique*, latéral, qui contient les neurones du nerf *trijumeau*, un groupe *afférent spécial* et un groupe *afférent viscéral général* (Fig. 18.19, Tab. 18.1).

Cervelet

Dans leur partie dorsolatérale, les lames alaires s'infléchissent en direction médiale et constituent les *lèvres rhombiques* (Fig. 18.18). À la partie cau-

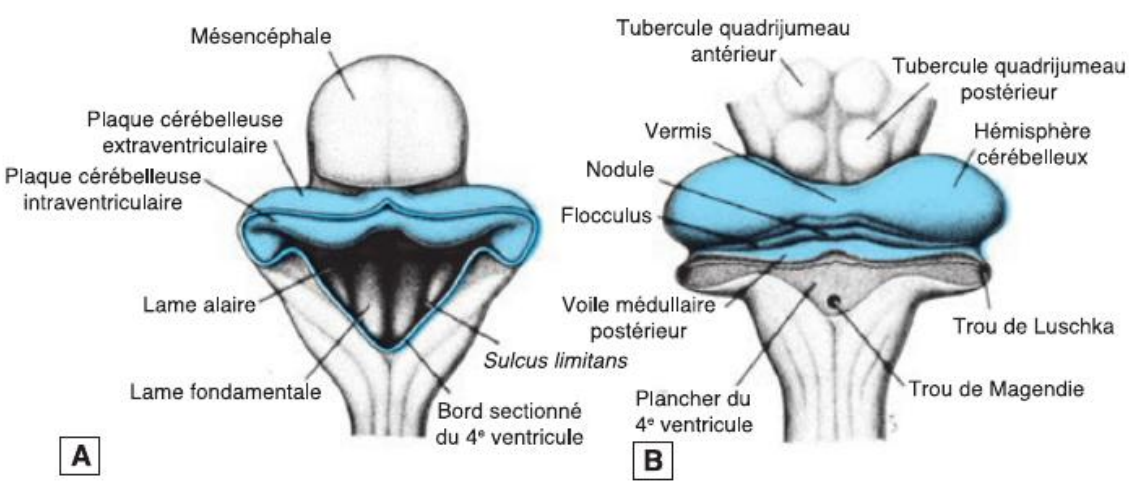


Figure 18.20 / A. Vue dorsale du mésencéphale et du rhombencéphale chez un embryon de 8 semaines. Le toit du 4e ventricule a été retiré pour montrer le plancher du 4e ventricule. **B.** Vue analogue chez un embryon de 4 mois. Remarquer la fissure choroïdienne et les trous de Magendie et de Luschka dans le toit du 4e ventricule.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

dale du métencéphale, ces lèvres rhombiques sont distantes l'une de l'autre, mais elles se rapprochent vers la ligne médiane immédiatement en dessous du mésencéphale (Fig. 18.20). Par suite de l'approfondissement de la courbure pontique, les lèvres rhombiques sont refoulées en direction céphalocaudale et forment une plaque transversale : la *plaque cérébelleuse* (Fig. 18.20). Chez l'embryon de 12 semaines, cette plaque présente une petite portion médiane, le futur *vermis*, et deux parties latérales, les *hémisphères cérébelleux*. Un sillon transversal, visible à la face postérieure de cette plaque, va bientôt séparer le *nodule* du vermis et le *flocculus* latéral des hémisphères (Fig. 18.20B). Ce lobe *flocculonodulaire* est phylogénétiquement la portion la plus primitive du cervelet.

Initialement, la *plaque cérébelleuse* est faite d'une couche neuroépithéliale, d'un manteau et d'un voile marginal (Fig. 18.21A). Au cours du développement, des neuroblastes qui sont formés dans le neuroépithélium migrent à travers la couche marginale vers la surface du cervelet pour former la *couche granulaire externe*. Les cellules de cette couche conservent leur pouvoir de division et vont former une zone proliférative à la surface du cervelet (Fig. 18.21B, C).

À partir du 6e mois du développement, la couche granulaire externe donne différentes populations cellulaires. Celles-ci migrent vers l'intérieur du cervelet, rejoignant les *cellules de Purkinje* (Fig. 18.22), et donneront naissance aux *grains* du cervelet. Les *cellules à panier* et les *cellules étoilées* se différencient à partir de cellules qui prolifèrent dans la substance blanche. Le cortex cérébelleux, qui est constitué par les cellules de Purkinje, des neurones de Golgi II, et les neurones provenant de la couche granulaire externe, n'atteint sa taille définitive qu'après la naissance (Fig. 18.22B). Les noyaux profonds du cervelet, comme le *noyau dentelé*, atteignent leur situation définitive avant la naissance (Fig. 18.21D).

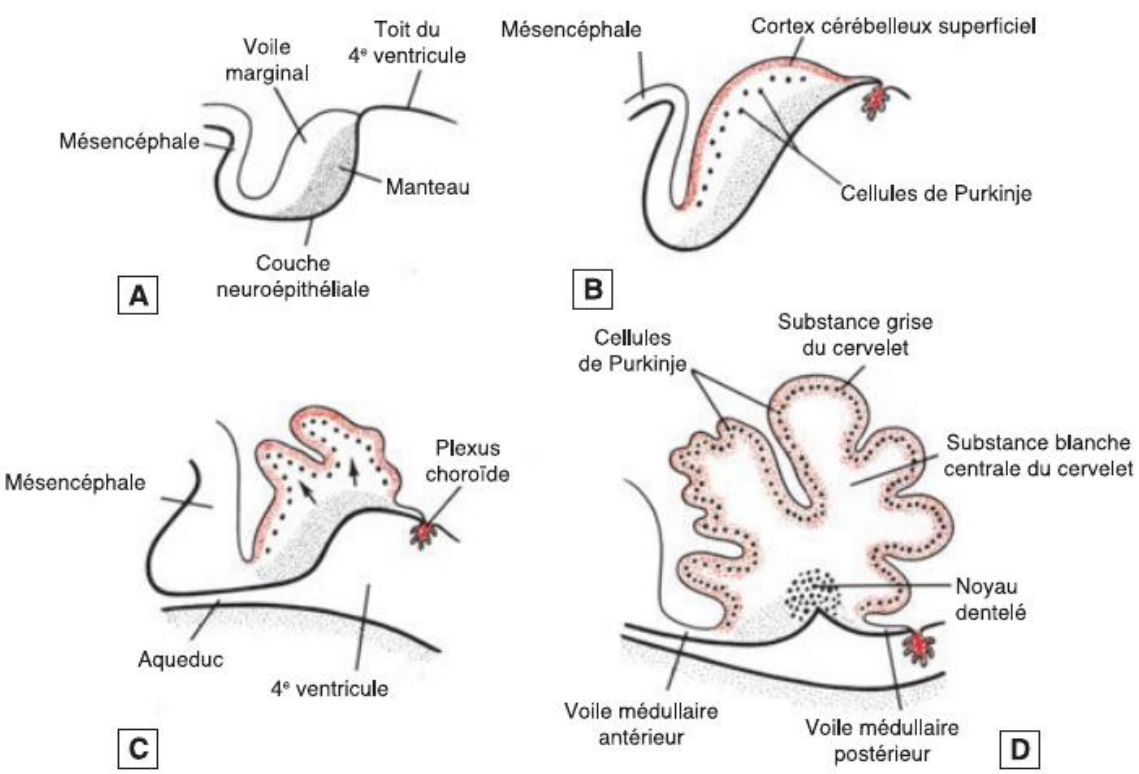


Figure 18.21 / Coupes sagittales passant par le toit du métencéphale montrant le développement du cervelet. **A.** À 8 semaines (environ 30 mm). **B.** 12 semaines (environ 70 mm). **C.** 13 semaines. **D.** 15 semaines. Remarquer la formation de la couche granulaire externe à la surface de la plaque cérébelleuse (**B et C**). Ultérieurement, les cellules de la couche granulaire externe migrent à l'intérieur du cervelet, rejoignent les cellules de Purkinje et forment avec elles le cortex cérébelleux définitif. Le noyau dentelé est un des noyaux profonds du cervelet. Remarquer les voiles médullaires antérieur (supérieur) et postérieur (inférieur).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

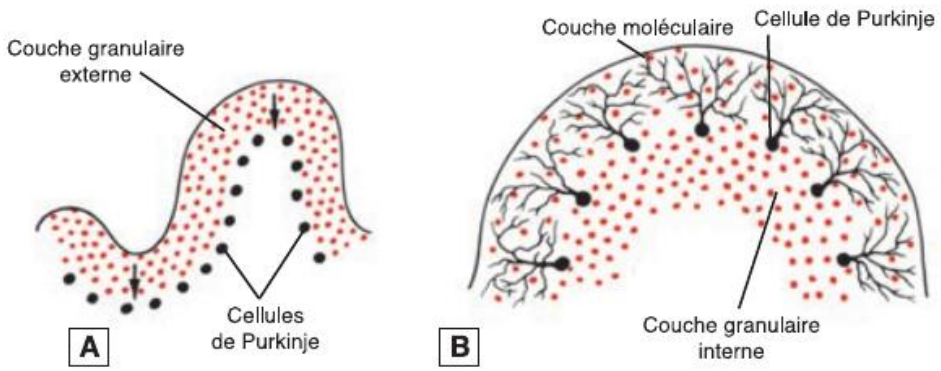


Figure 18.22 / Étapes du développement du cortex cérébelleux. **A.** La couche granulaire externe, située à la surface du cervelet, forme une couche proliférative d'où naissent les cellules granulaires. Ces cellules migrent de la surface vers l'intérieur comme l'indiquent les flèches. Les cellules à panier et les cellules étoilées sont issues de la division de cellules de la substance blanche. **B.** Cortex cérébelleux au stade post-natal, montrant les cellules de Purkinje différenciées, la couche moléculaire en surface, et la couche des grains au-dessous des cellules de Purkinje.

● Mésencéphale (cerveau moyen)

Dans le mésencéphale (Fig. 18.23), chaque lame fondamentale contient deux groupes de noyaux moteurs : un groupe *efférent somatique* en position médiale, représenté par les noyaux du *nerf moteur oculaire commun* et du *nerf trochléaire*, qui innervent la musculature oculaire, et un petit groupe *efférent viscéral général*, représenté par le *noyau d'Edinger-Westphal*, qui innerve le *sphincter de la pupille* (Fig. 18.23B). Au niveau des lames fondamentales, le voile marginal s'élargit considérablement pour constituer les *pédoncules cérébraux*. Ces pédoncules livrent passage aux fibres nerveuses descendantes qui vont du cortex cérébral aux centres inférieurs du pont et de la moelle. Les lames alaires du mésencéphale, apparaissent initialement sous forme de deux renflements longitudinaux séparés par une légère dépression médiane (Fig. 18.23). Secondairement, un sillon transversal divise chaque renflement longitudinal en deux *tubercules quadrijumeaux (colliculus) antérieur* (ou supérieur) et *postérieur* (ou inférieur) (Fig. 18.23B). Les noyaux des tubercules quadrijumeaux postérieurs sont le siège des relais synaptiques des réflexes auditifs et ceux des tubercules quadrijumeaux antérieurs agissent comme centres d'intégration et centres réflexes pour les influx visuels. Les tubercules quadrijumeaux sont formés par une importante prolifération de neuroblastes migrant dans le voile marginal, où ces neuroblastes se disposent en couches (Fig. 18.23B).

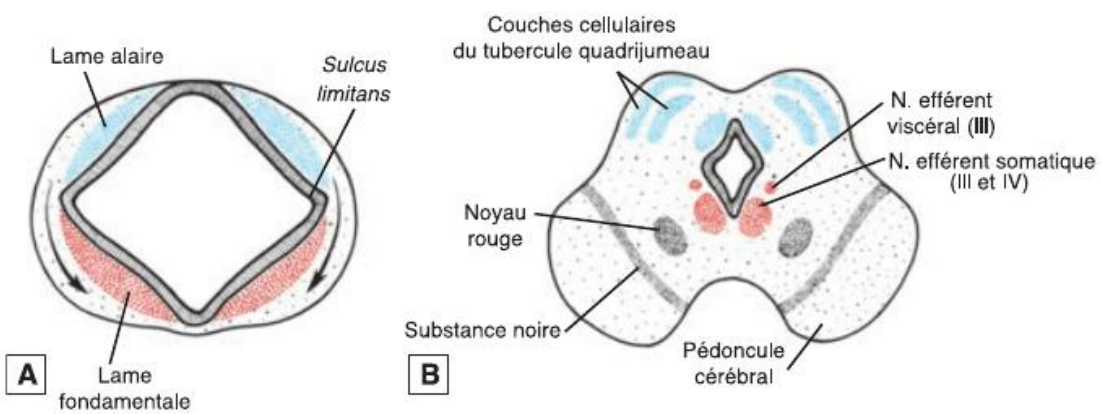


Figure 18.23 / **A et B.** Situation et différenciation de la lame fondamentale et de la lame alaire dans le mésencéphale à différents stades du développement. Les flèches, de la figure **A** indiquent le trajet de migration des neurones de la lame alaire qui vont former le noyau rouge et la substance noire (*substantia nigra*). Remarquer les noyaux moteurs dans la lame fondamentale.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

● Prosencéphale (cerveau antérieur)

Le *prosencéphale* est constitué du *télencéphale*, qui donne les hémisphères cérébraux, et du *diencéphale*, qui donne les nerfs optiques, l'hypophyse, le thalamus, l'hypothalamus et l'épiphyse.

Diencéphale

■ Toit et épiphyse

Le diencéphale provient de la partie médiane du prosencéphale primitif (Fig. 18.5 et 18.17). On considère qu'il comporte un toit et deux lames alaires, mais ni plancher ni lames fondamentales. Néanmoins, l'expression de SHH (un marqueur de la ligne médiane en position ventrale) dans la partie basse du diencéphale suggère l'existence d'un plancher diencéphalique. Le toit du diencéphale est constitué par une couche unistratifiée de cellules épendymaires recouvertes d'un mésenchyme vasculaire. L'ensemble donnera plus tard naissance aux *plexus choroïdes* du 3e ventricule (voir Fig. 18.30). La partie la plus caudale de ce toit donne naissance elle, à l'*épiphyse* ou *glande pinéale*. Celle-ci apparaît au début sous forme d'un épaississement épithélial sur la ligne médiane. Vers la 7e semaine, elle commence à se développer (Fig. 18.24 et 18.25), puis deviendra un organe plein situé au niveau du toit du mésencéphale (voir Fig. 18.30). Elle joue un rôle dans le contrôle des biorythmes endocriniens et comportementaux par la lumière et les rythmes circadiens. Chez l'adulte, l'épiphyse se charge souvent en dépôts calciques, ce qui en fait un repère radiologique.

■ Lame alaire, thalamus et hypothalamus

Les lames alaires forment les parois latérales du diencéphale ; sur leur face ventriculaire, un sillon longitudinal les divise en une partie dorsale, le *thalamus*, et une partie ventrale, l'*hypothalamus* (Fig. 18.24 et 18.25).

Les *noyaux thalamiques* prolifèrent de façon très active, si bien que le thalamus fait progressivement saillie dans la cavité ventriculaire. Cette saillie est souvent si importante que les deux thalamus droit et gauche sont accolés sur la ligne médiane, formant un *pont interventriculaire* ou *commissure interthalamique*.

L'hypothalamus, qui constitue la partie inférieure de la lame alaire, se différencie également en un certain nombre de noyaux qui constituent des centres régulateurs de fonctions viscérales importantes parmi lesquelles le sommeil, les fonctions digestives, de nombreuses fonctions de contrôle hormonal en particulier à travers l'hypophyse, la régulation thermique, les réactions émotionnelles, etc. L'un de ces groupes, les *tubercules mamillaires*, fait saillie à la face ventrale de l'hypothalamus, de part et d'autre de la ligne médiane (Fig. 18.24A et 18.25A).

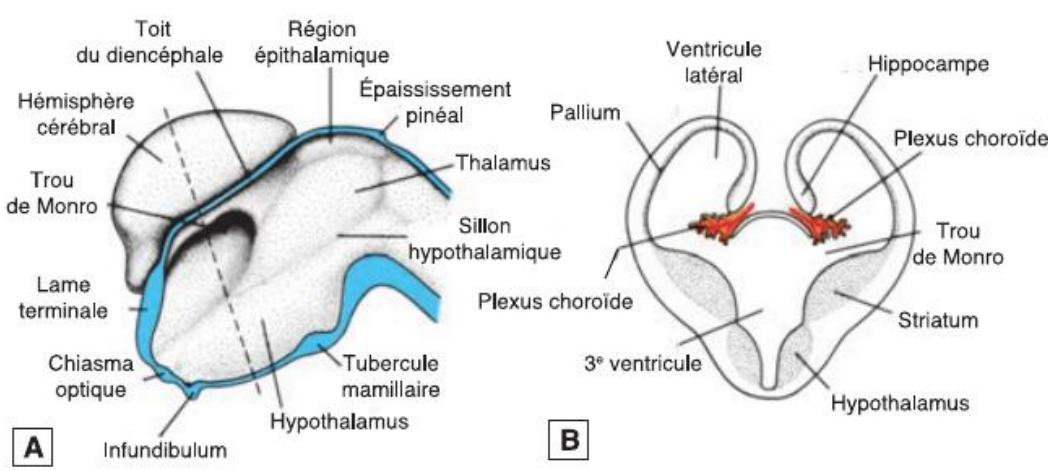


Figure 18.24 / A. Face médiale de la moitié droite du prosencéphale chez un embryon de 7 semaines. **B.** Coupe transversale schématique passant par le prosencéphale au niveau représenté en pointillés sur la figure **A**. Le striatum fait saillie dans le plancher du ventricule latéral et du trou de Monro.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

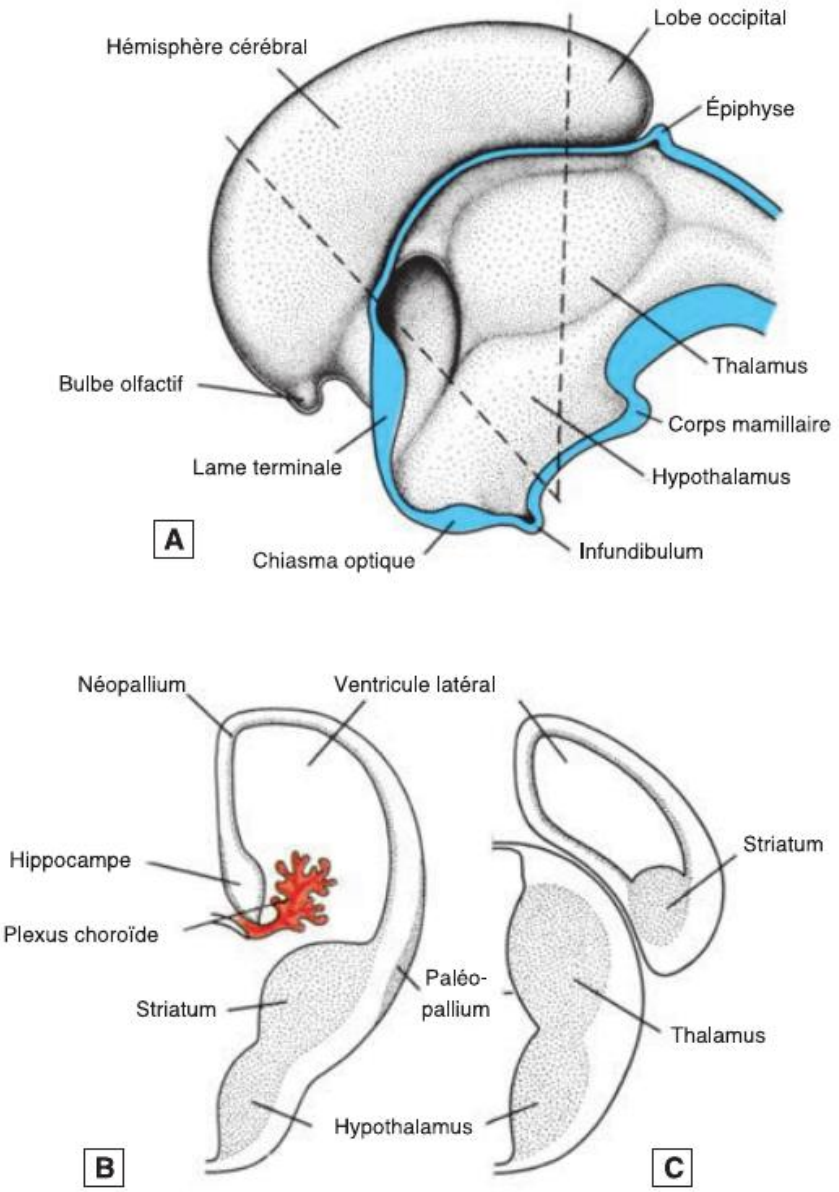


Figure 18.25 / A. Face médiale de la moitié droite du télencéphale et du diencéphale chez un embryon de 8 semaines. **B et C.** Coupes transversales schématiques passant par la moitié droite du télencéphale et du diencéphale aux niveaux représentés en pointillés sur la figure **A**.

Hypophyse

L'hypophyse, ou glande pituitaire, se développe à partir de deux ébauches totalement différentes : une évagination de l'ectoblaste du *stomodeum* (cavité buccale primitive), située immédiatement en avant de la membrane pharyngienne et qui constitue la *poche de Rathke*, et un prolongement inférieur du plancher du diencéphale, l'*infundibulum* (Fig. 18.26).

Chez l'embryon de 3 semaines, la poche de Rathke est visible sous forme d'une évagination bien distincte du *stomodeum*, qui se développe dorsalement à la rencontre de l'infundibulum. Vers la fin du 2e mois, elle perd ses connexions avec la cavité buccale et se trouve en contact intime avec l'infundibulum.

Au cours du développement ultérieur, les cellules de la paroi antérieure de la poche de Rathke prolifèrent activement pour former le *lobe glandulaire antérieur de l'hypophyse*, ou *adénohypophyse* (Fig. 18.26B) qui produira de nombreuses hormones parmi lesquelles l'ACTH, les gonadotrophines, la TSH, l'hormone de croissance, la prolactine. Par la suite, une petite expansion de ce lobe, la *pars tuberalis*, se développera le long de la

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

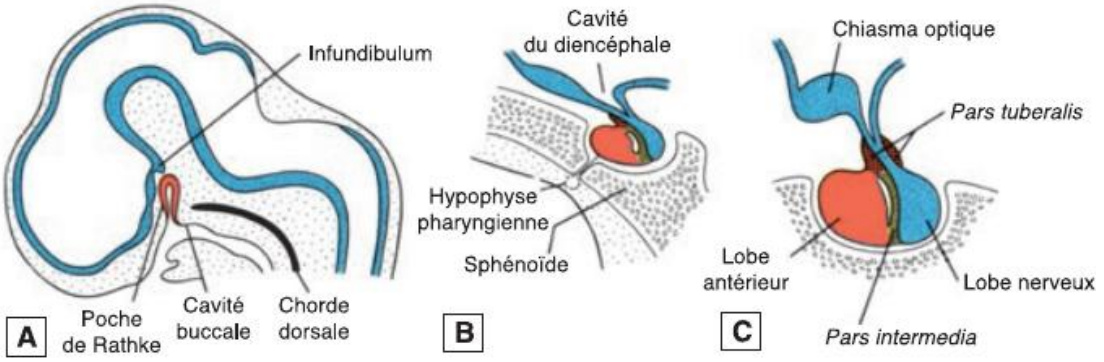


Figure 18.26 / A. Coupe sagittale passant par la région céphalique d'un embryon de 6 semaines, montrant la poche de Rathke, diverticule dorsal de la cavité buccale, et l'infundibulum, épaississement du plancher du diencéphale. **B et C.** Coupes sagittales passant par l'hypophyse en cours de développement à la 11e **(B)** et à la 16e **(C)** semaine. Remarquer la formation de la *pars tuberalis* qui entoure la tige hypophysaire au-dessus du lobe nerveux.

tige infundibulaire pour l'entourer complètement (Fig. 18.26C). La paroi postérieure de la poche donne le *lobe intermédiaire*, qui semble avoir peu d'importance fonctionnelle chez l'homme.

L'infundibulum donne naissance à la *tige hypophysaire* et au *lobe postérieur* ou *nerveux de l'hypophyse* (neurohypophyse) (Fig. 18.26C). Ce lobe est constitué de cellules gliales et de fibres nerveuses neuroglandulaires issues de l'hypothalamus et qui se terminent au contact de capillaires. (NdT : la tige hypophysaire et le lobe nerveux jouent chacun un rôle majeur dans les activités neuroendocrines de l'hypothalamus, par le contrôle de l'adénohypophyse par les facteurs hypophysiotropes [tige hypophysaire] et la libération d'hormones hypothalamiques [ocytocine et vasopressine] dans la circulation générale [neurohypophyse]).

Applications cliniques

◗ Déficits hypophysaires

Il peut arriver qu'une petite portion de la poche de Rathke persiste dans la paroi pharyngée (*hypophyse pharyngée*). Les *craniopharyngiomes*, ou *tumeurs de la poche de Rathke*, se développent à partir de reliquats embryonnaires de la poche de Rathke. Ces tumeurs peuvent se former dans la selle turcique ou le long de la tige hypophysaire mais elles siègent habituellement au-dessus de la selle. Elles peuvent se manifester par une hydrocéphalie ou par des troubles des fonctions hypophysaires (diabète insipide, troubles de croissance, etc.).

Télencéphale

C'est la plus antérieure des vésicules cérébrales. Elle comprend deux évaginations latérales, les *hémisphères cérébraux*, et une partie médiane, la *lame terminale* (Fig. 18.5, 18.24 et 18.25). Les cavités des hémisphères, ou *ventricules latéraux*, communiquent largement avec la cavité du diencéphale (3e ventricule) par les *trous de Monro* (Fig. 18.24).

■ Hémisphères cérébraux

Les hémisphères cérébraux apparaissent au début de la 5e semaine du développement, sous forme de deux évaginations des parois latérales du prosencéphale (Fig. 18.24). Vers le milieu du 2e mois, la région du manteau, située à la base de l'hémisphère (c'est-à-dire la région qui formait initialement la partie antérieure au thalamus) (Fig. 18.24A), commence à proliférer. Elle va de la sorte faire saillie au niveau de la cavité du ventricule latéral, ainsi que dans le plancher du trou de Monro (Fig. 18.24B et 18.25A, B). Sur une coupe transversale, cette région a un aspect strié, d'où son nom de *striatum* (Fig. 18.25B).

Dans la région où la paroi de l'hémisphère est attachée au toit du diencéphale, elle cesse de produire des neuroblastes et s'amincit considérablement (Fig. 18.24B). À cet endroit, il n'est plus constitué que d'une assise unistratifiée de cellules épendymaires recouvertes par un mésenchyme vasculaire. Les deux associés forment les *plexus choroïdes*. Les plexus choroïdes auraient dû former

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |
| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

le toit des hémisphères, mais en raison du développement considérable et inhomogène des différents territoires des hémisphères, ils font saillie dans la cavité des ventricules latéraux, le long de la *fissure choroïdienne* (Fig. 18.25 et 18.27). Juste au-dessus de la fissure choroïdienne, la paroi de l'hémisphère s'épaissit pour former l'*hippocampe* (Fig. 18.24B et 18.25B). Cette formation, qui joue un rôle important dans l'olfaction, fait saillie dans la cavité du ventricule latéral.

Poursuivant leur développement, les hémisphères vont progressivement recouvrir les faces latérales du diencéphale, le mésencéphale et la partie crâniale du métencéphale (Fig. 18.27 et 18.28). Le striatum (Fig. 18.24B), qui fait partie de la paroi des hémisphères, progresse de même en direction postérieure et se divise en deux parties : une partie dorsomédiale, qui forme le *noyau caudé*, et une partie ventrolatérale, qui donne le *noyau lenticulaire* (Fig. 18.27B). Cette division est le fait de l'apparition d'un nombre croissant de fibres afférentes et efférentes du cortex cérébral au cours de sa différenciation, qui divisent, en la traversant, la masse du striatum. Ce faisceau de fibres nerveuses constitue la *capsule interne* (Fig. 18.27B). Dans le même temps, la partie médiale de la paroi de l'hémisphère et la paroi latérale du diencéphale fusionnent, mettant en contact étroit le thalamus et le noyau caudé (Fig. 18.27.B).

La croissance ultérieure des hémisphères cérébraux vers l'avant, vers le haut et vers le bas entraîne respectivement la formation des lobes frontal, temporal et occipital. Il faut noter que la région recouvrant le striatum a un développement moins important, de manière telle que le territoire situé entre le lobe frontal et le lobe temporal se positionne en profondeur. Cette dépression constitue l'*insula* (Fig. 18.28A). Cette région est ensuite recouverte par les lobes voisins, sous lesquels elle a presque entièrement disparu au moment de la naissance. Au cours de la dernière partie de la vie fœtale, la surface des hémisphères cérébraux croît très rapidement ce qui entraîne l'apparition d'un grand nombre de circonvolutions séparées par des scissures et des sillons (Fig. 18.28B).

Développement du cortex

Le cortex cérébral se développe à partir du pallium (Fig. 18.24B), qui peut être divisé en trois régions : le *paléopallium*, région située latéralement par rapport au striatum (Fig. 18.25B), l'*archipallium* et le *néopallium*, partie située entre hippocampe et paléopallium (Fig. 18.25B et 18.27B).

Au niveau du néopallium, des vagues de neuroblastes migrent vers la région sous-pie-mérienne puis se différencient en neurones matures. À chaque vague de migration, les neurones nouvellement arrivés se répartissent dans la région immédiatement voisine de la surface du cortex si bien que les neurones les premiers formés sont ceux qui sont les plus profondément situés dans le cortex, alors que les derniers formés sont les plus superficiels.

À la naissance, le cortex a acquis un aspect stratifié dû à la migration de plusieurs vagues successives de neurones et à leur positionnement en couches. Le cortex moteur contient un grand nombre de *neurones pyramidaux*, tandis que les territoires sensitifs sont caractérisés par leur prédominance en *neurones granulaires*.

La différenciation du système olfactif dépend d'interactions épithéliomésenchymateuses. Celles-ci se produisent entre cellules des crêtes neurales et ectoblaste du bourgeon frontal pour former les *placodes olfactives* (voir chapitre 17, p. 349), et entre ces mêmes cellules des crêtes et le plancher du télencéphale pour former les *bulbes olfactifs* (Fig. 18.29). Les cellules de la placode nasale se différencient en neurones sensoriels primaires de l'épithélium olfactif, dont les axones se développent et font synapses avec les neurones du bulbe olfactif en développement (Fig. 18.29). À la 7e semaine, ces contacts sont bien en place. Au fur et à mesure de la croissance du cerveau, les bulbes olfactifs et le tractus olfactif issus des neurones secondaires se développent pour constituer les voies olfactives (Fig. 18.30).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

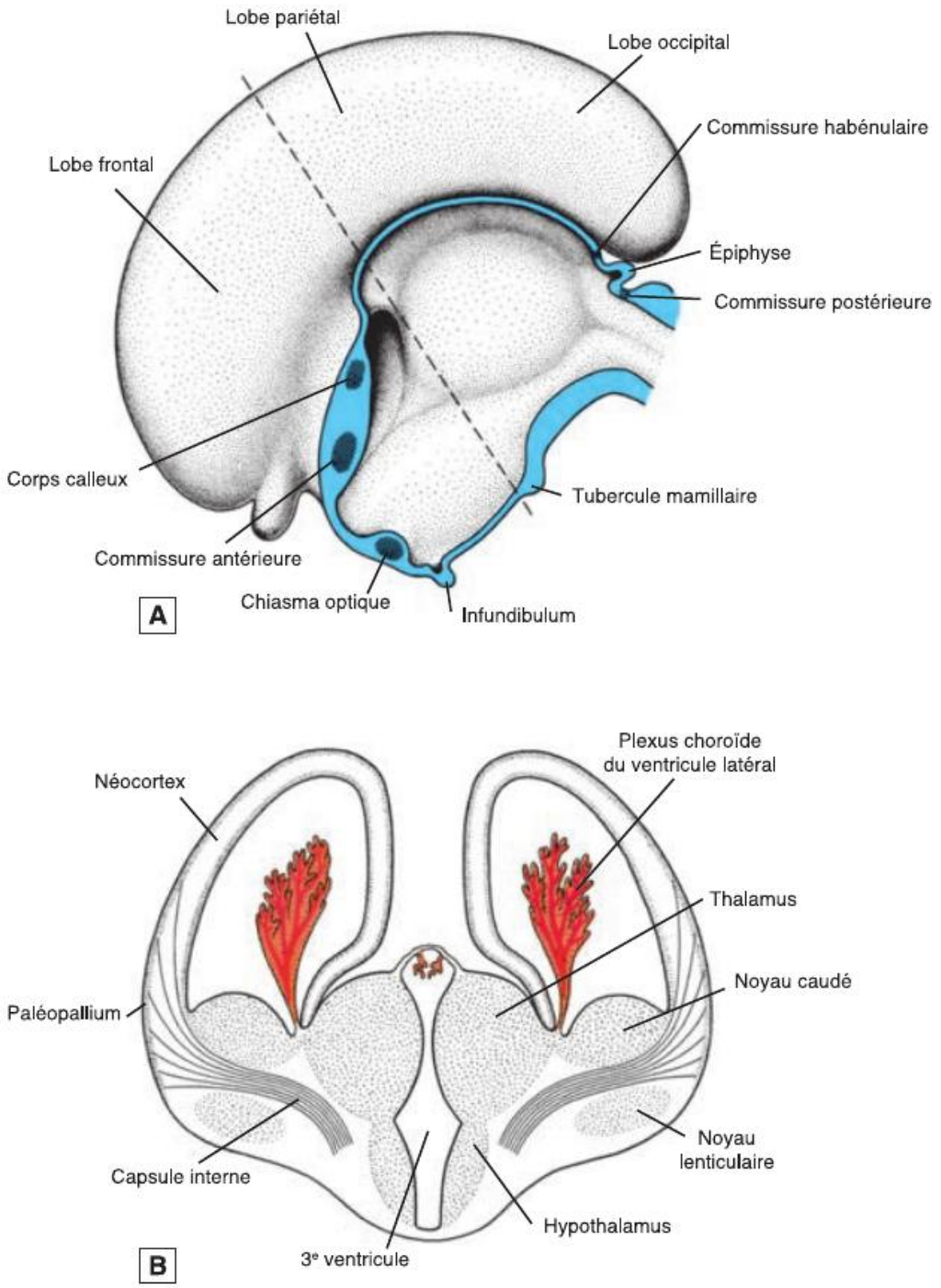


Figure 18.27 / A. Face médiale de la moitié droite du télencéphale et du diencéphale chez un embryon de 10 semaines. **B.** Coupe transversale schématique des hémisphères et du diencéphale au niveau représenté en pointillés sur la figure **A**.

■ Commissures

Chez l'adulte, les hémisphères droit et gauche sont mis en connexion entre eux par un certain nombre de faisceaux de fibres, les *commissures*, qui traversent la ligne médiane. Les plus importants de ces faisceaux de fibres passent à travers la lame terminale *(lamina terminalis)* (Fig. 18.24A et 18.25A). La *commissure antérieure* est la première à apparaître. Elle met en connexion les bulbes olfactifs et les territoires cérébraux correspondants, d'un hémisphère à l'autre (Fig. 18.27A et 18.30).

La deuxième commissure à apparaître est la *commissure hippocampique*, ou *fornix*. Ses fibres naissent de l'hippocampe et convergent vers la

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

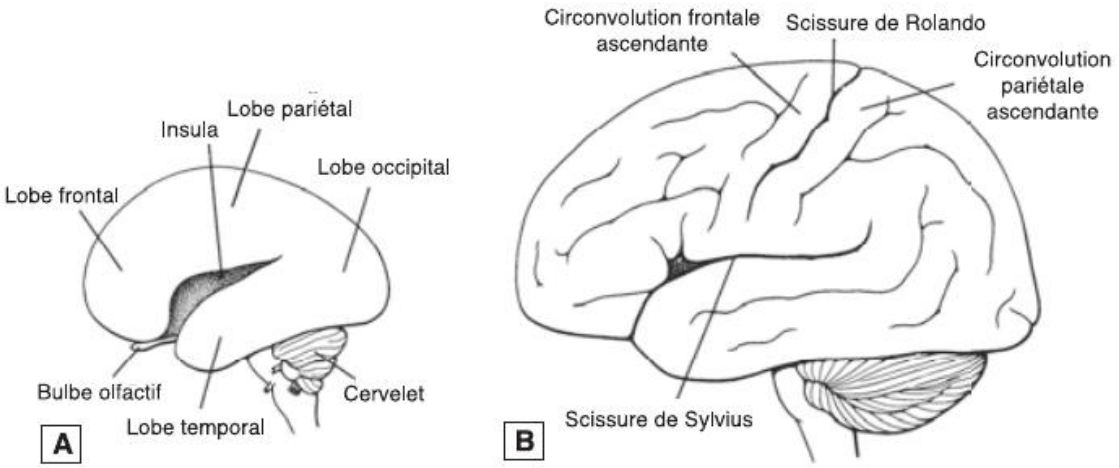


Figure 18.28 / Développement des circonvolutions et des scissures sur la face latérale de l'hémisphère cérébral. **A.** À 7 mois. **B.** À 9 mois.

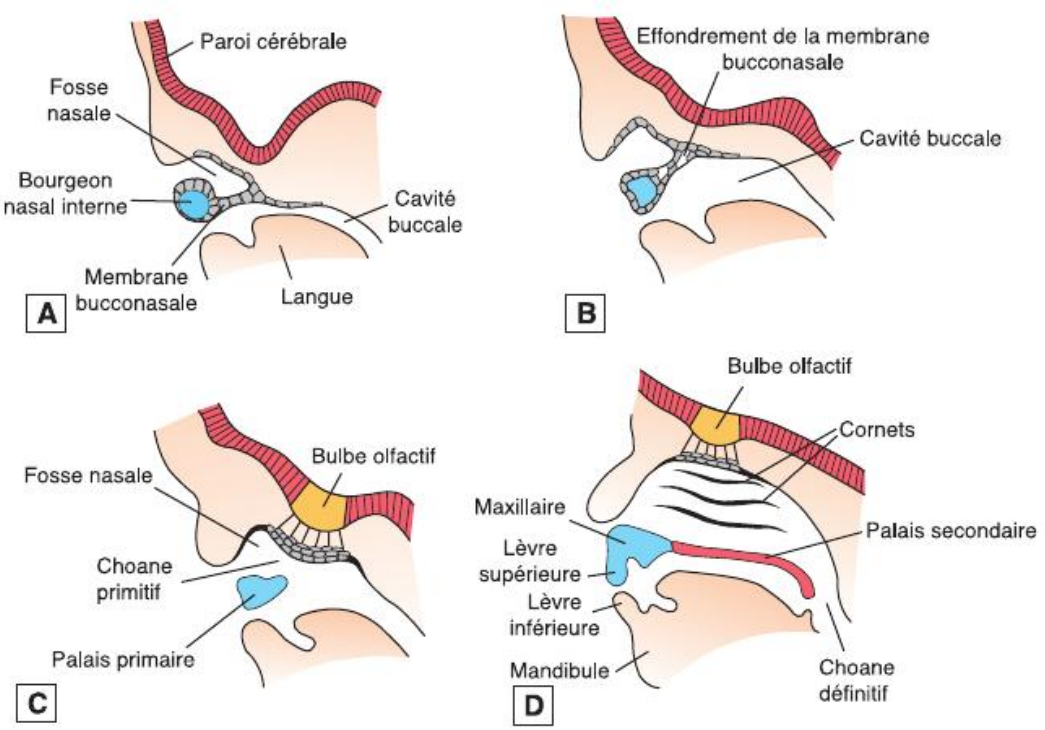


Figure 18.29 / **A.** Coupe sagittale schématique passant par la fosse nasale primitive et le bord inférieur du bourgeon nasal interne chez un embryon de 6 semaines. La fosse nasale primitive est séparée de la cavité buccale par la membrane bucconasale. **B.** Coupe semblable à **A** montrant la fosse nasale primitive ouverte dans la cavité buccale (fin de la 6e semaine). **C.** À 7 semaines, les neurones de l'épithélium olfactif ont développé des prolongements qui contactent le plancher du télencéphale dans la région des bulbes olfactifs en développement. **D.** À la 9e semaine, les structures oronasales définitives sont en place, les neurones dans l'épithélium nasal sont bien différenciés, et les neurones secondaires du bulbe olfactif développent leurs prolongements jusqu'au cerveau. Ensemble les bulbes olfactifs et le tractus issu des neurones secondaires constituent le nerf olfactif (Fig. 18.30).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

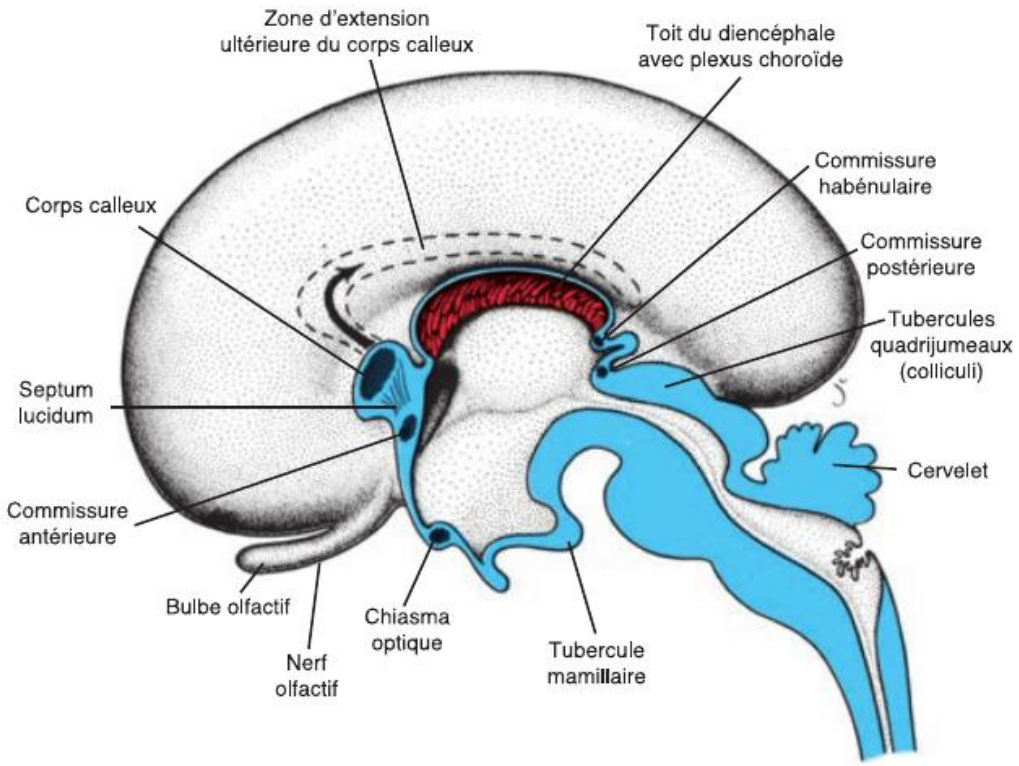


Figure 18.30 / Face médiale de la moitié droite du cerveau chez un fœtus de 4 mois montrant les différentes commissures. Les pointillés indiquent la zone d'extension ultérieure du corps calleux. La commissure hippocampique n'est pas indiquée.

lame terminale, au voisinage du toit du diencéphale. De là, les fibres poursuivent leur trajet, décrivant une arcade immédiatement en dehors de la fente choroïdienne, pour se terminer dans les corps mamillaires et l'hypothalamus.

La commissure la plus importante est le *corps calleux*. Il apparaît vers la 10e semaine du développement et met en connexion les territoires corticaux non olfactifs des hémisphères droit et gauche. Primitivement, il constitue un petit faisceau au sein de la lame terminale (Fig. 18.27A). Par suite du développement continu du néopallium, il s'étend d'abord vers l'avant, puis vers l'arrière, formant une arche au-dessus du mince toit du diencéphale (Fig. 18.30).

En plus de ces trois commissures développées dans la lame terminale, trois autres apparaissent. Deux d'entre elles, la *commissure postérieure* et la *commissure habénulaire*, sont situées l'une juste au-dessous, l'autre juste en avant de la tige épiphysaire. La troisième est constituée par le *chiasma optique*, qui apparaît dans la paroi antérieure du diencéphale et contient les fibres en provenance des parties médiales (nasales) de la rétine (Fig. 18.30).

■ Liquide céphalorachidien

Le *liquide céphalorachidien* (LCR) est sécrété par les plexus choroïdes dans les ventricules. Ces plexus sont issus de modifications des cellules épendymaires et produisent environ 400 à 500 mL/j de LCR. Le LCR circule à travers les ventricules. Ainsi, il quitte les ventricules latéraux par les trous de Monro, gagne le 3e ventricule et passe à travers l'aqueduc de Sylvius pour gagner le 4e ventricule (Fig. 18.30). Du LCR entre dans le canal rachidien et une partie quitte le 4e ventricule à travers les ouvertures médianes et latérales pour passer dans les espaces subarachnoïdiens qui entourent le système nerveux central. Le LCR rejoint le système veineux à partir de ces espaces à travers les granulations subarachnoïdiennes, en particulier celles qui se projettent dans le sinus sagittal supérieur. La présence du LCR fournit un « coussin liquidien » au cerveau et lui donne une flottabilité telle que son poids ne provoque pas de compression des nerfs crâniens contre la boîte crânienne.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

RÉGULATION MOLÉCULAIRE DU DÉVELOPPEMENT DE L'ENCÉPHALE

La spécification du système nerveux central selon un axe craniocaudal (antéropostérieur) débute aux premiers stades du développement, dès la gastrulation et la neurulation (voir chapitres 5 et 6). Une fois la plaque neurale mise en place, la division du cerveau primitif en cerveau antérieur, cerveau moyen et cerveau postérieur est induite par l'expression des gènes à *homéobox* dans la notochorde, la plaque préchordale et la plaque neurale. Le cerveau postérieur est constitué de 8 segments, ou *rhombomères*, où s'expriment, selon des configurations variables, des gènes de la famille homéobox *Antennapedia*, les gènes *HOX* (voir chapitre 6, p. 104). Leurs domaines d'expression se chevauchent, les gènes localisés à l'extrémité 3' d'un complexe de gène *HOX* s'exprimant aux limites les plus antérieures. Les gènes paralogues ont des domaines d'expression identiques (Fig. 18.31). Les gènes localisés à l'extrémité 3' s'expriment plus précocement dans l'embryon que ceux de l'extrémité 5'. Il existe donc une relation spatiotemporelle dans leur mode d'expression. L'expression de ces gènes confère une valeur positionnelle dans tout l'axe antéropostérieur du cerveau postérieur, déterminant ainsi l'identité des rhombomères et spécifiant leurs dérivés. Le mécanisme intime de cette régulation n'est pas définitivement établi bien qu'on sache que les *rétinoïdes* (*acide rétinoïque*) jouent un rôle crucial dans la régulation de l'expression des gènes *HOX*. Par exemple, un excès d'acide rétinoïque déplace vers l'avant l'expression des gènes *HOX* et perturbe la différenciation des rhombomères de manière telle qu'un plus grand nombre de rhombomères antérieurs se différencient en rhombomères postérieurs. Un déficit en acide rétinoïque entraîne une hypotrophie du cerveau postérieur. Les gènes *HOX* répondent aussi différemment à l'acide rétinoïque : la sensibilité est plus grande pour les gènes situés à l'extrémité 3' que pour ceux situés à l'extrémité 5'.

La mise en place des territoires du cerveau antérieur et du cerveau moyen est également régulée

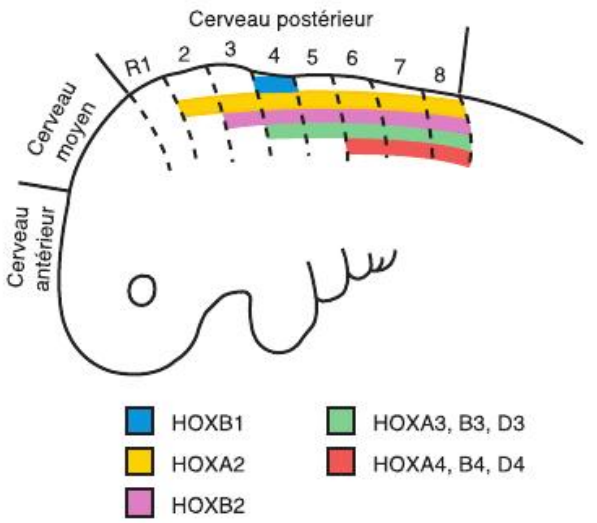


Figure 18.31 / Expression des gènes *HOX* dans le cerveau postérieur. L'expression des gènes *HOX* se chevauche et se termine aux limites d'un rhombomère donné. Les gènes situés à l'extrémité 3' de l'amas homéotique s'expriment aux limites les plus antérieures. Les gènes paralogues ont le même domaine d'expression. Ces gènes déterminent les facteurs positionnels dans l'axe craniocaudal du cerveau postérieur, déterminant l'identité des rhombomères et spécifiant leurs dérivés.

par des gènes contenant un homéodomaine. Ceux-ci n'appartiennent cependant pas à la classe *Antennapedia*, dont le domaine d'expression le plus antérieur s'arrête au 3e rhombomère. Donc, de nouveaux gènes ont assuré la spécification de ces régions du cerveau qui, sur un plan phylogénétique, constituent les territoires encéphaliques les plus évolués. Au stade de la plaque neurale, *LIM1*, exprimé dans la plaque préchordale, et *OTX2*, exprimé dans la plaque neurale, sont importants pour spécifier le cerveau antérieur et le cerveau moyen, *LIM1* facilitant l'expression d'*OTX2*. Ces gènes sont également exprimés aux premiers stades de la gastrulation, et ils interviennent dans la spécification de l'ensemble de la partie crânniale de l'épiblaste. Après la formation de la gouttière neurale et des arcs branchiaux, d'autres *homéogènes*, *OTX1*, *EMX1* et *EMX2*, sont exprimés dans des territoires spécifiques. Comme pour *HOX*, leurs expressions se chevauchent dans les différentes régions des cerveaux moyen et antérieur et déterminent l'identité des différents territoires cérébraux. Une fois ces délimitations établies,

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

deux nouveaux centres inducteurs apparaissent : le *bourrelet neural antérieur* (ANR, *anterior neural ridge*) situé à la jonction de la partie antérieure de la plaque neurale et de l'ectoblaste non neural (Fig. 18.32) et l'*isthme* (Fig. 18.33), à la jonction entre cerveau moyen et cerveau postérieur. À ces deux endroits la molécule signal clef est *FGF8*, qui induit l'expression des gènes cibles régulant la différenciation des régions concernées. Au stade 4 somites, dans le bourrelet neural antérieur, FGF8 induit l'expression de *FOXG1*, un facteur de transcription (Fig. 18.32). *FOXG1* régule alors le développement du télencéphale (hémisphères cérébraux) et la spécification régionale à l'intérieur du cerveau antérieur, y compris les formations de la base du télencéphale et la rétine. À la jonction cerveau moyen-cerveau postérieur, FGF8 est exprimé dans un territoire annulaire qui entoure l'isthme (Fig. 18.33). Il y induit l'expression de deux homéogènes, *EN1* et *EN2 (engrailed 1 et 2)* qui s'expriment en gradients en avant et en arrière de l'isthme. L'expression d'*EN1* régule le développement de la région dorsale du cerveau moyen (le tectum) et de la partie antérieure du cerveau postérieur (le cervelet), tandis qu'*EN2* n'intervient que dans le développement du cervelet. *FGF8* induit également l'expression de *WNT1* dans une bande annulaire située en avant de sa propre zone d'expression (Fig. 18.33). *WNT1* interagit avec *EN1* et *EN2* pour réguler le développement de cette région, y compris le cervelet. En fait, *WNT1* intervient probablement dans la spécification initiale du cerveau moyen car il est exprimé dans cette région dès le stade de plaque neurale. *FGF8* est également exprimé à ce stade précoce dans le mésoblaste sous-jacent à la jonction cerveau moyen-cerveau postérieur. Il peut ainsi réguler l'expression de *WNT1* et l'organisation initiale de cette région. Le rétrécissement isthmique est situé un peu en arrière de la jonction cerveau moyen-cerveau postérieur, qui se trouve à la limite postérieure du domaine d'expression d'*OTX2*.

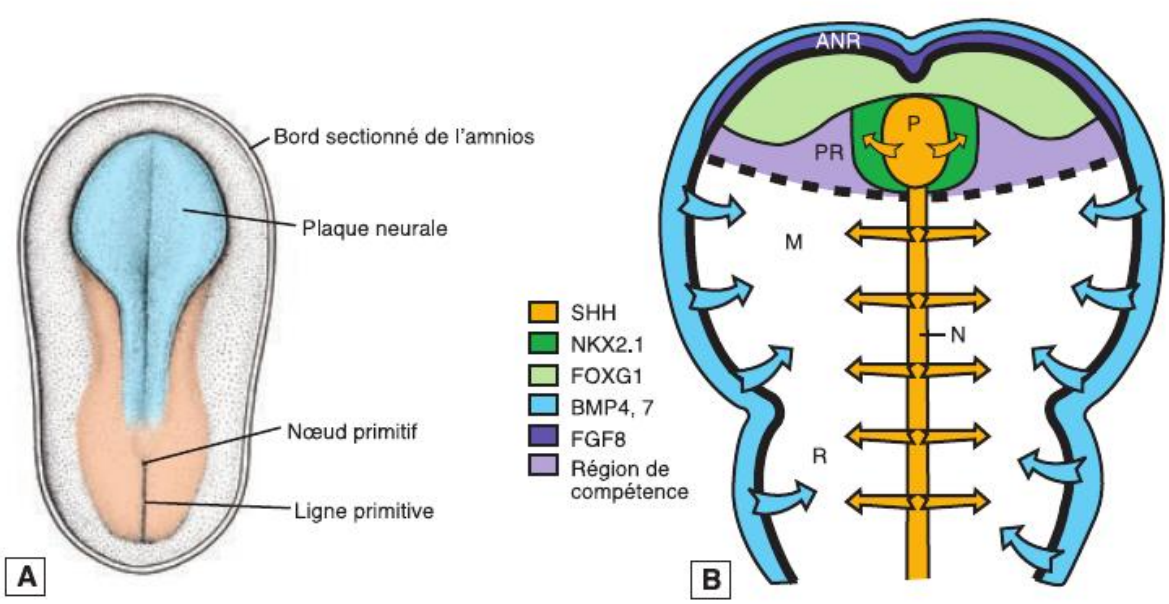


Figure 18.32 / A. Vue dorsale de l'embryon au stade présomitique tardif (environ 18 jours) montrant le développement de la plaque neurale dans la région antérieure (zone bleue). **B.** Schéma de la région antérieure de la plaque neurale montrant le centre organisateur ANR (bourrelet neural antérieur). Le bourrelet neural antérieur est situé à l'extrémité antérieure de la plaque neurale et il sécrète FGF8, qui induit l'expression de *FOXG1* dans le neurectoblaste adjacent. *FOXG1* régule le développement du télencéphale (hémisphères cérébraux) et la spécification régionale à l'intérieur du prosencéphale (PR). SHH (*Sonic hedgehog*), sécrété par la plaque préchordale (P) et la notochorde (N), ventralise le cerveau et induit l'expression de *NKX2-1*, qui régule le développement de l'hypothalamus. BMP4 et BMP7, sécrétées par l'ectoblaste non neural environnant, induisent les régions dorsales du cerveau. M : mésencéphale ; R : rhombencéphale ; ANR : bourrelet neural antérieur (*anterior neural ridge*).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

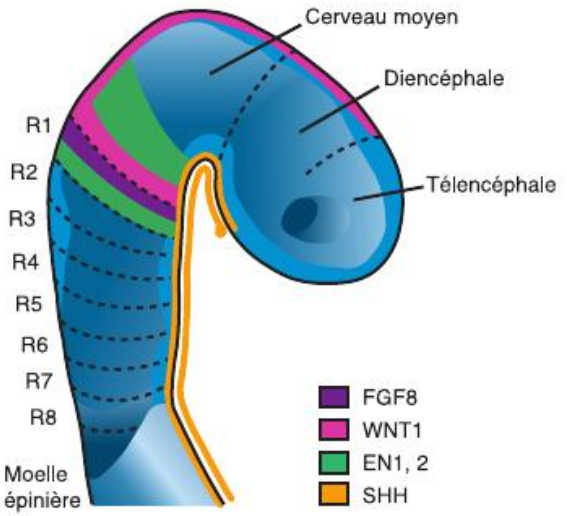


Figure 18.33 / Centre inducteur : l'isthme, à la jonction entre cerveau moyen et cerveau postérieur sécrète FGF8 dans un territoire annulaire. FGF8 induit des gradients d'expression d'*EN1* et d'*EN2* en avant et en arrière de l'isthme. EN1 régule le développement du cerveau moyen dans sa partie dorsale. Les deux gènes participent à la formation du cervelet. *WNT1*, autre gène induit par FGF8, intervient également dans le développement du cervelet.

Une spécification dorsoventrale (médiolatérale) se produit également dans les cerveaux antérieur et moyen. La différenciation ventrale est contrôlée par *SHH* de la même façon que dans tout le reste du système nerveux central. SHH, sécrété par la plaque préchordale, induit l'expression de *NKX2.1*, un homéogène qui régule le développement de l'hypothalamus. Fait important, la signalisation par la molécule SHH nécessite son clivage (voir chapitre 1, p. 10) qui est effectué grâce à son extrémité C-terminale. Après le clivage de SHH, un cholestérol est lié de façon covalente à l'extrémité C-terminale du fragment N-terminal issu du clivage. La partie N-terminale possède toutes les propriétés de signalisation de SHH et son association avec le cholestérol contribue à sa diffusion.

La spécification dorsale (latérale) du tube neural est contrôlée par *BMP4* et *BMP7*, les protéines morphogénétiques de l'os exprimées dans l'ectoblaste non neural adjacent à la plaque neurale. Ces protéines induisent l'expression de *MSX1* sur la ligne médiane et répriment l'expression de *FOXG1* (Fig. 18.32). Une fois le tube neural fermé, *BMP2* et *4* sont exprimées dans le toit de la plaque et elles régulent l'expression du facteur de transcription *LHX2* dans le cortex. Cette expression initie alors une cascade de gènes qui spécifient cette région.

Les modalités d'expression des gènes régulant l'organisation antéropostérieure (craniocaudale), dorsoventrale et médiolatérale du cerveau se chevauchent et interagissent aux limites de ces régions. De plus, chaque région du cerveau est réceptive à certains signaux spécifiques et non à d'autres. Par exemple, seule la partie antérieure de la plaque neurale exprime *NKX2.1* en réponse à SHH. De même, seule la partie antérieure de la plaque neurale produit *FOXG1* en réponse à FGF8, alors que le cerveau moyen exprime *EN2* en réponse à ce même FGF8. Ceci illustre le fait que la *compétence* (*réceptivité*) des tissus cibles contribue à la spécification régionale des différents territoires (voir chapitre 1, p. 6).

Applications cliniques

Malformations de l'encéphale

Holoprosencéphalie

L'*holoprosencéphalie* fait référence à un ensemble d'anomalies qui correspond à l'absence des structures de la ligne médiane, conduisant à des malformations du cerveau et de la face. Dans les formes graves, il en résulte une fusion des ventricules latéraux en une *chambre ventriculaire unique* (*holoprosencéphalie alobaire*), une fusion des ébauches optiques en un œil médian (cyclopie), une fusion des fosses nasales, ainsi que diverses malformations faciales localisées à la ligne médiane (Fig. 18.34). Dans les formes moins sévères, il y a formation de deux hémisphères à partir du prosencéphale, mais avec un développement incomplet des structures de la ligne médiane. De manière générale, les bulbes et tractus olfactifs ainsi que le corps calleux sont hypoplasiques ou absents. Dans les formes très mineures, la seule indication d'une anomalie est la présence d'une incisive médiane unique. L'holoprosencéphalie survient chez 1 nouveau-né vivant sur 15 000, mais

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 18.34 / Holoprosencéphalie. Noter que l'absence de tissu sur la ligne médiane conduit à une fente labiale médiane, une absence de cavité nasale et un hypotélorisme. Il en résulte une fusion des ventricules latéraux. Une mutation du gène *SHH*, qui spécifie la ligne médiane du système nerveux central au stade de la plaque neurale est une des causes de ce genre d'anomalie.

est présente au cours de 1 grossesse sur 250, conduisant à une fausse couche précoce. Des mutations du gène *SHH* (*Sonic hedgehog*), qui assure normalement la mise en place des structures de la ligne médiane en position ventrale dans le système nerveux central, provoquent différentes formes d'holoprosencéphalie. Une autre cause possible est une perturbation de la *synthèse du cholestérol*, qui conduit au *syndrome de Smith-Lemli-Opitz*. Ce syndrome associe des malformations craniofaciales consistant dans 5 % des cas en une holoprosencéphalie, et des malformations des membres. Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz est une maladie autosomique récessive qui résulte d'une anomalie de la *7-déhydrocholestérol réductase* (qui transforme le 7-déhydrocholestérol en cholestérol). Ceci laisse à penser que nombre de ces anomalies peuvent être dues à un défaut du signal émis par *SHH*, puisque la présence de cholestérol est nécessaire à l'efficacité du gène (p10). D'autres causes génétiques incluent des mutations des facteurs de transcription *Sine occulis homeobox 3* (*SIX3*), du *TG interacting factor* (*TGIF*) ou de la *protéine en doigt de zinc* de type 2 (*zinc finger protein* ou *ZIC2*).

Schizencéphalie

La *schizencéphalie* est une malformation rare caractérisée par de larges fentes au sein des hémisphères, avec parfois une perte de parenchyme cérébral. Il semble qu'une mutation de l'homéogène *EMX2* en soit la cause dans un certain nombre de cas.

Lissencéphalie

NdT : la *lissencéphalie* correspond à une pathologie rare, d'origine génétique dans laquelle, il y a une absence ou une insuffisance de circonvolutions constituées au niveau du cortex (troubles de la gyration), due à des troubles de l'organogenèse corticale et de la migration des neurones à l'intérieur des couches corticales. Cette pathologie sévère entraîne un retard mental important.

Méningocèle, méningoencéphalocèle, méningo-hydro-encéphalocèle

Ces malformations sont dues à une ossification imparfaite des os du crâne. Elles surviennent le plus fréquemment au niveau de l'écaille de l'os occipital qui peut être totalement ou partiellement manquant. Si l'ouverture de l'os occipital est petite, elle ne livre passage qu'à une hernie méningée *(méningocèle)*, mais si elle est de plus grande taille, elle peut donner issue à une hernie cérébrale avec ou sans présence de cavité ventriculaire (*méningo-encéphalocèle* et *méningo-hydro-encéphalocèle*) (Fig. 18.35 et 18.36). Leur fréquence est de 1 cas sur 12 000 naissances.

Exencéphalie

C'est l'absence de fermeture du tube neural dans le territoire céphalique. La voûte crânienne est absente. Le cerveau, malformé, est exposé à nu et dégénère secondairement si bien qu'il apparaît comme une masse de tissu nécrosé. L'anomalie est dénommée *anencéphalie* bien que le tronc cérébral soit présent (Fig. 18.37A). Dans certaines formes,

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

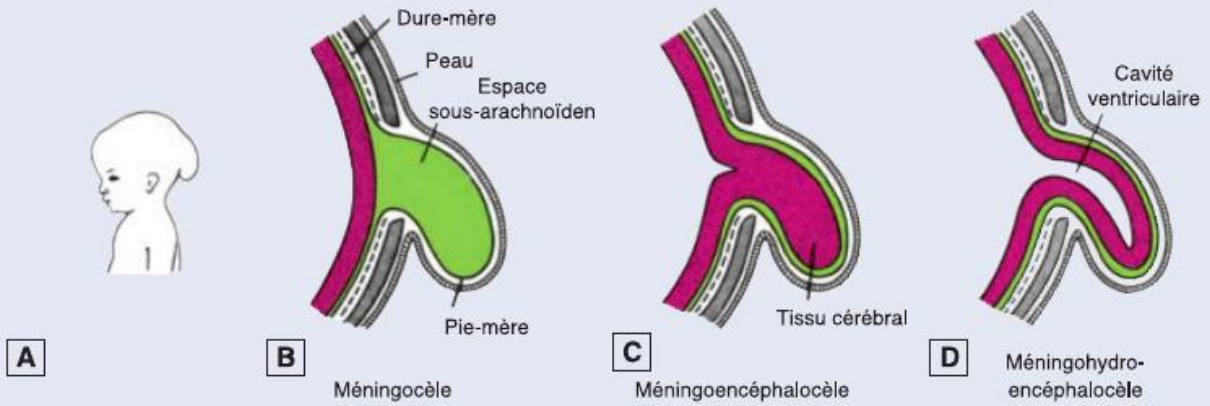


Figure 18.35 / A. Aspect d'un enfant avec un défaut de formation de la paroi crânienne dans la région occipitale avec hernie des méninges et éventuellement de tissu cérébral. **B-D.** Dessins illustrant différents types de hernies cérébrales dues à l'ossification défectueuse de la voûte crânienne. **B.** Méningocèle dans lequel seules les méninges font saillie à travers le tissu osseux déficient. **C.** Meningoencéphalocèle : méninge et tissu nerveux. **D.** Méningohydroencéphalocèle : méninge, tissu nerveux et cavité ventriculaire. L'anomalie survient généralement dans la région occipitale mais peut impliquer d'autres régions du crâne telles que la région frontonasale Dans la plupart des cas l'origine de cette malformation est une anomalie de fermeture du tube neural. La prise d'acide folique réduit la fréquence de ces malformations.

Figure 18.36 / Volumineuse méningoencéphalocèle occipitale. Les chances de survie et l'importance des séquelles après exérèse chirurgicale dépendent de la quantité de parenchyme cérébral impliqué dans la malformation.

l'anomalie de fermeture du tube neural s'étend jusqu'à la moelle épinière. On parle alors de *cranio-rachischisis* (Fig. 18.37B). Là aussi, il y a une anencéphalie mais avec des lésions importantes impliquant la moelle. Le fœtus atteint de cette malformation présente des troubles de la déglutition, et il se constitue un *polyhydramnios* au cours des 2 derniers mois de la grossesse. Le diagnostic radiologique prénatal est possible en raison de l'absence de voûte crânienne. La fréquence de l'anencéphalie est de 1 cas sur 5 000 naissances. Elle est plus fréquente chez la fille que chez le garçon. Comme le *spina bifida*, la fréquence de ces cas peut être réduite par la prise de 400 µg d'acide folique chaque jour avant la grossesse et durant les premiers stades de la gestation.

Hydrocéphalie

L'hydrocéphalie est caractérisée par une accumulation anormale de liquide céphalorachidien dans les cavités ventriculaires. L'hydrocéphalie du nouveau-né est due dans la majorité des cas à une *obstruction de l'aqueduc de Sylvius* (*sténose de l'aqueduc*). Celle-ci empêche l'écoulement du liquide céphalorachidien des ventricules latéraux et du

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 18.37 / **A.** Anencéphalie (anomalie résultant d'une absence de fermeture de la gouttière neurale dans sa portion céphalique). Comme les bords du tube neural n'ont pas fusionné, le tissu nerveux est désorganisé et exposé au liquide amniotique qui cause nécrose et perte tissulaire. Ces anomalies sont toujours mortelles et la plupart des grossesses de ce type ne vont pas à terme. **B.** Anencéphalie associée à un craniorachischisis. Le tube neural ne s'est pas fermé au niveau du crâne et de la moelle épinière haute, entraînant une nécrose massive du tissu nerveux. L'anomalie observée en (**A**) et (**B**) peut être prévenue par la prise d'acide folique avant et pendant la grossesse (400 µg/j avant la grossesse et au début).

3e ventricule dans le 4e ventricule, et de là vers les espaces sous-arachnoïdiens, où s'effectue normalement sa réabsorption. L'accumulation du liquide céphalorachidien dans les ventricules latéraux entraîne une hyperpression sur le parenchyme cérébral et les os du crâne, d'où une augmentation du périmètre crânien, avec un élargissement des sutures non encore soudées. Dans les cas extrêmes, le parenchyme cérébral et les os de la voûte deviennent très fins et la tête peut devenir particulièrement grande (Fig. 18.38).

Microcéphalie

Cette anomalie se caractérise par une boîte crânienne de taille inférieure à la normale (Fig. 18.39). La croissance de la boîte crânienne ne faisant que résulter du développement du cerveau, c'est l'anomalie cérébrale qui est à l'origine de la microcéphalie. La cause de la malformation est variable. Elle peut être génétique (autosomique récessive) ou résulter d'événements prénataux, accidents infectieux ou exposition à des agents médicamenteux ou à d'autres tératogènes. Un retard mental est présent dans plus de la moitié des cas.

Autres anomalies

L'infection du fœtus lors d'une toxoplasmose peut entraîner des calcifications cérébrales, un retard mental, une hydrocéphalie ou une microcéphalie. De même, l'exposition aux radiations durant les pre-

Figure 18.38 / Enfant atteint d'hydrocéphalie sévère. Les sutures crâniennes n'étant pas soudées, la boîte crânienne est distendue par la pression du LCR accumulé. Il y a aussi un amincissement du parenchyme cérébral et des os du crâne.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 18.39 / Enfant microcéphale. La microcéphalie est due à une anomalie du développement cérébral, elle est fréquemment associée à un retard mental.

miers stades du développement peut provoquer une microcéphalie. L'hyperthermie due à une infection maternelle ou même à des saunas, ou des bains de vapeur, semble être en mesure de provoquer *spina bifida* et anencéphalie.

Les malformations décrites ci-dessus sont évidemment les plus graves et sont habituellement incompatibles avec la vie. Il existe un très grand nombre d'autres malformations du système nerveux central qui peuvent survenir sans entraîner de manifestations morphologiques ou cliniques importantes. Par exemple, l'absence partielle ou totale de *corps calleux* ne donne que très peu de troubles fonctionnels. De même, l'absence partielle ou totale de cervelet peut ne s'accompagner que de légers troubles de la coordination. En revanche, des cas graves de *retard mental* sévère peuvent ne présenter pratiquement aucune anomalie cérébrale morphologique décelable à ce jour. Les retards mentaux peuvent résulter d'anomalies génétiques (trisomie 21 par exemple) ou d'exposition aux tératogènes, y compris les agents infectieux (rubéole, cytomégalovirus, toxoplasme). L'*alcoolisme maternel* en est la principale cause.

NERFS CRÂNIENS

À la 4e semaine de développement, les noyaux des douze nerfs crâniens sont présents. À l'exception des deux premières paires (nerf olfactif [I] et nerf optique [II]), les nerfs crâniens sont tous originaires du tronc cérébral et parmi eux seul le nerf moteur oculaire commun (III) émerge en dehors du rhombencéphale. Au niveau du rhombencéphale, des zones de prolifération dans le neuroépithélium conduisent à la mise en place de huit segments, les *rhombomères*, dans lesquels s'individualisent les noyaux moteurs des nerfs crâniens (IV, V, VI, VII, IX, X, XI et XII) (Fig. 18.17 et 18.40). Cette segmentation se fait sous l'influence du mésoblaste sous-jacent, lui-même segmenté en somitomères.

Les neurones moteurs des noyaux des nerfs crâniens sont à l'intérieur du tronc cérébral, tandis que les ganglions sensitifs sont en dehors du cerveau. Ainsi, l'organisation des nerfs crâniens est semblable à celle des nerfs rachidiens, mais les nerfs crâniens ne contiennent pas tous systématiquement des fibres motrices et des fibres sensitives (Tab. 18.2).

Les ganglions sensitifs des nerfs crâniens proviennent des *placodes ectoblastiques* et des *cellules des crêtes neurales*. Les placodes ectoblastiques sont les placodes *olfactive, otique* et quatre *placodes épibranchiales*, correspondant à des épaississements ectoblastiques qui apparaissent en arrière des arcs branchiaux (Tab. 18.3 et voir aussi Fig. 17.2). Ces placodes vont contribuer à la formation des ganglions des nerfs des arcs branchiaux (V, VII, IX et X). Les ganglions parasympathiques (viscéro-efférents) dérivent des cellules des crêtes neurales et leurs axones empruntent les trajets des nerfs crâniens (III, VII, IX et X) (Tab. 18.2).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

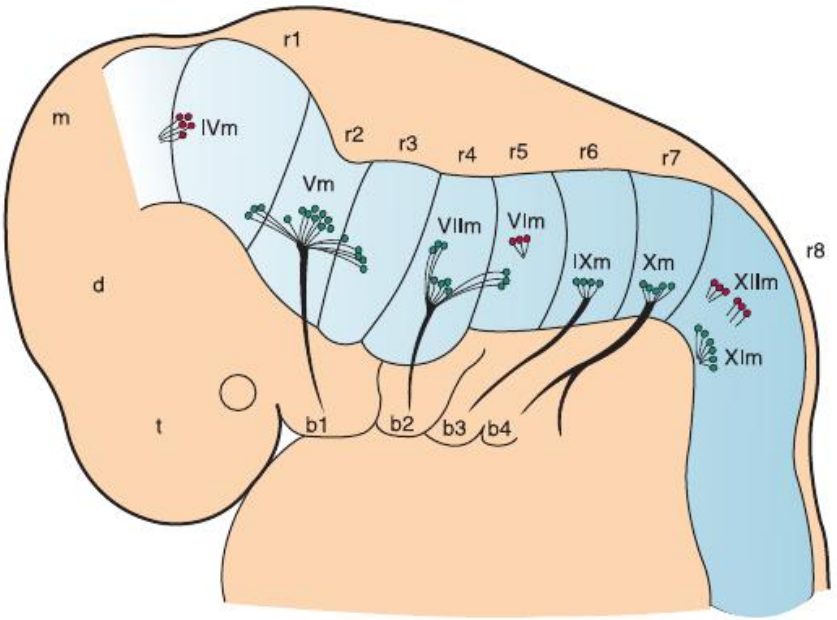


Figure 18.40 / Segmentation métamérique du cerveau et des dérivés du mésoblaste, telle qu'elle apparaît au 25e jour du développement. Le cerveau postérieur (rhombencéphale) se segmente en huit rhombomères (r1-r8) qui donnent naissance aux nerfs crâniens (IVm-XIm). b1-b4 : arcs branchiaux (pharyngiens) ; d : diencéphale ; m : mésencéphale ; t : télencéphale.

Tableau 18.2 / Origines et composition des nerfs crâniens.

Nerf crânien	Origine	Type	Innervation
I. Olfactif	Télencéphale	AS	Épithélium nasal (odorat)
II. Optique	Diencéphale	AS	Rétine (vision)
III. Moteur oculaire commun	Mésencéphale	ESG EVG	Oculomoteurs (droit supérieur, inférieur, médian), petit oblique, releveur de la paupière (ganglion ciliaire) Sphincter de la pupille, muscle ciliaire
IV. Trochléaire (ou pathétique)	Métencéphale	ESG	Oculomoteur (grand oblique)
V. Trijumeau	Métencéphale	ASG (ganglion trijumeau) EVS (branchio-moteur)	Peau, bouche, muscles faciaux, dents, 2/3 antérieur de la langue, proprioception : peau, muscles, articulations Muscles de la mastication, mylohyoïdien, digastrique (antérieur), tenseur du voile du palais, tenseur du tympan
VI. Moteur oculaire externe (abducens)	Métencéphale	ESG	Oculomoteur (droit externe)
VII. Facial	Métencéphale	AS (ganglion géniculé) ASG (ganglion géniculé) EVS (branchio-moteur) EVG	Goût ; 2/3 antérieur de la langue Peau extérieure du méat auditif ; 2/3 antérieur de la langue Muscles expression faciale, muscle de l'étrier, stylohyoïdien, digastrique (postérieur) Glandes sous-maxillaire, sublinguale et lacrymales

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Tableau 18.2 (suite) / Origines et composition des nerfs crâniens.

Nerf crânien	Origine	Type	Innervation
VIII. Cochléo-vestibulaire (auditif)	Métencéphale	AS	Canaux semi-circulaires, utricule, saccule (équilibration), organe de Corti (audition)
IX. Glosso-pharyngien	Myélencéphale	AS (ganglion inférieur) AVG (ganglion supérieur) ASG (ganglion inférieur) EVS (branchio-moteur) EVG (ganglion otique)	Tiers postérieur de la langue (goût) Parotide, glomus et sinus carotidien, oreille moyenne Oreille externe Stylopharyngien Parotide
X. Vague	Myélencéphale	AS (ganglion inférieur) AVG (ganglion supérieur) ASG (ganglion supérieur) EVS (branchio-moteur) EVG (ganglion au voisinage des viscères)	Palais et épiglotte (goût) Pharynx, larynx, trachée, cœur, œsophage, estomac, intestin Base de la langue, conduit auditif externe Constricteur du pharynx, muscles intrinsèques du larynx, œsophage (2/3 supérieur) Trachée, bronches, tube digestif, cœur
XI. Spinal (ou accessoire)	Myélencéphale	EVS (branchio-moteur) ESG	Sternocléidomastoïdien, trapèze Palais mou, pharynx (avec le vague)
XII. Hypoglosse	Myélencéphale	ESG	Muscles de la langue (sauf le palatoglosse)

AS : afférent spécial ; ESG : efférent somatique général ; EVG : efférent viscéral général ; ASG : afférent somatique général ; EVS : efférent viscéral spécial (innervant les muscles striés dérivés des arcs branchiaux) ; AVG : afférent viscéral général.

SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

Le système nerveux autonome est composé de fibres motrices efférentes qui innervent les muscles lisses, le cœur et les glandes. Il est aussi appelé système moteur viscéral. Sur le plan fonctionnel et anatomique, le système nerveux autonome peut être divisé en deux systèmes : le système *sympathique* et le système *parasympathique*. Chacun repose sur l'association de deux neurones, un neurone *préganglionnaire* et un autre *post-ganglionnaire*. Les neurones préganglionnaires ont leur corps cellulaire situé dans le système nerveux central. Les neurones post-ganglionnaires ont leur corps cellulaire situé hors du système nerveux central, dans les *ganglions du système nerveux autonome*, et leurs fibres se terminent dans les organes cibles. En général, la *noradrénaline* est le neurotransmetteur du système sympathique alors que l'*acétylcholine* est celui du système parasympathique.

● Système nerveux sympathique

Les corps cellulaires des neurones préganglionnaires du système nerveux sympathique sont localisés dans les *cornes latérales de la moelle spinale entre les niveaux T1 et L2* (Fig. 18.42A). Les corps

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Tableau 18.3 / Apport des cellules des crêtes neurales et des placodes aux ganglions des nerfs crâniens.

Nerf	Ganglion	Origine
III. Moteur oculaire commun	Ciliaire (efférent viscéral général)	Crêtes neurales à la jonction cerveau antérieur-cerveau moyen
V. Trijumeau	Trigéminal (De Gasser) (afférent général)	Crêtes neurales à la jonction cerveau antérieur-cerveau moyen, placode trigéminale
VII. Facial	Supérieur (afférent général et spécial)	Crêtes neurales cerveau postérieur, première placode épibranchiale
	Inférieur ou géniculé (afférent général et spécial)	Première placode épibranchiale
	Sphénopalatin (efférent viscéral général)	Crêtes neurales cerveau postérieur
	Submandibulaire (efférent viscéral général)	Crêtes neurales cerveau postérieur
VIII. Cochléo-vestibulaire	Acoustique ou cochléaire (afférent spécial)	Placode otique
	Vestibulaire (afférent spécial)	Placode otique, crêtes neurales cerveau postérieur
IX. Glosso-pharyngien	Supérieur (afférent général et spécial)	Crêtes neurales cerveau postérieur
	Inférieur (pétreux) (afférent général et spécial)	Seconde placode épibranchiale
	Otique (efférent viscéral)	Crêtes neurales cerveau postérieur
X. Vague	Supérieur (afférent général)	Crêtes neurales cerveau postérieur
	Inférieur (afférent général et spécial)	Crêtes neurales cerveau postérieur ; 3e et 4e placodes épibranchiales
	Parasympathique vagal (efférent viscéral)	Crêtes neurales cerveau postérieur

cellulaires des neurones post-ganglionnaires sont localisés dans les *ganglions de la chaîne sympathique latérovertébrale* (troncs sympathiques) de part et d'autre de la colonne vertébrale et dans les *ganglions prévertébraux (pré-aortiques)* situés autour des gros troncs artériels issus de l'aorte (cœliaque, mésentérique supérieur et inférieur) (Fig. 18.42A). Les ganglions latérovertébraux sont reliés par des fibres longitudinales et forment les *chaînes sympathiques latérovertébrales* (troncs sympathiques). Tous ces ganglions proviennent de cellules des crêtes neurales issues de la région thoracique qui migrent durant la 5e semaine du développement (Fig. 18.41). Des cellules des crêtes neurales formant les chaînes ganglionnaires sympathiques migrent aussi en position céphalique et caudale jusqu'aux régions cervicales et pelviennes. Les déplacements et le positionnement de ces cellules sont régulés par les BMP sécrétées par l'aorte dorsale qui agissent comme des molécules chimiotactiques pour ces cellules en migration dans l'embryon.

Les fibres sympathiques préganglionnaires provenant des corps cellulaires de la moelle spinale de T1 à L2 quittent la moelle dans les racines antérieures (ce sont des fibres motrices), rejoignent le nerf mixte et le rameau ventral primaire, puis, presque immédiatement, passent au niveau d'un rameau communicant blanc pour rejoindre les chaînes ganglionnaires (Fig. 18.42). Une fois au niveau de ces chaînes, elles peuvent soit faire synapse à leur niveau d'entrée, soit ascensionner ou descendre pour faire synapse sur des neurones situés en position plus crâniale ou plus caudale. Elles peuvent aussi juste passer pour rejoindre des ganglions prévertébraux pour y faire synapse. Les fibres préganglionnaires allant vers les ganglions prévertébraux sont regroupées au niveau des nerfs

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

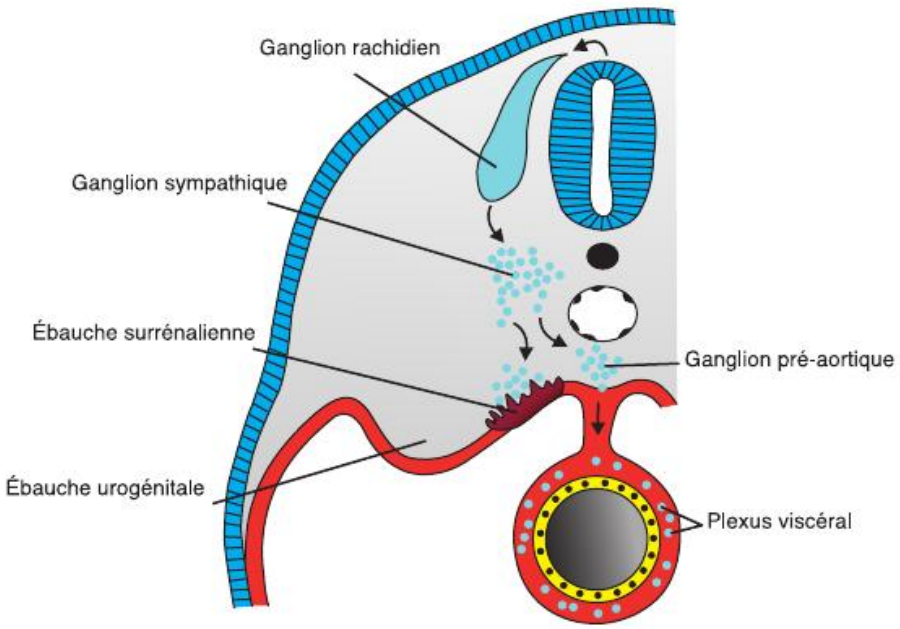


Figure 18.41 / Formation des ganglions sympathiques. Les cellules des crêtes neurales (en bleu clair) migrent depuis le tube neural et forment les ganglions rachidiens, tous les ganglions sympathiques et la médullosurrénale.

splanchniques abdominopelviens. Ceci inclut les nerfs splanchniques, grand (T5-T9), et petits (T10, T11 et T12) et les nerfs splanchniques lombaires (Fig. 18.42). Les fibres post-ganglionnaires des ganglions latérovertébraux à destination des vaisseaux sanguins, des muscles arrecteurs des poils et des glandes sudoripares de la tête et du cou, des parois, et des membres circulent à partir des chaînes sympathiques à travers les *rameaux communicants gris* pour rejoindre les rameaux ventraux des 31 nerfs spinaux et suivent les vaisseaux sanguins jusqu'à leurs effecteurs (Fig. 18.42). Les fibres post-ganglionnaires des chaînes sympathiques des moelles cervicales basse et thoracique haute quittent ces chaînes sous forme des nerfs splanchniques cardiopulmonaires qui innervent le cœur et les poumons (Fig. 18.42). Celles des ganglions prévertébraux (pré-aortiques) suivent les vaisseaux pour innerver les viscères abdominaux et les organes génitaux. Il est à remarquer que puisque les corps cellulaires des neurones préganglionnaires sont situés au niveau des segments T1-L2 de la moelle, ces segments seront les seuls à avoir des rameaux communicants blancs. Cependant, comme chaque nerf spinal reçoit des fibres post-ganglionnaires, chaque rameau ventral de chaque nerf spinal sera connecté à des rameaux communicants gris.

Système nerveux parasympathique

Les corps cellulaires des neurones parasympathiques préganglionnaires sont situés dans le tronc cérébral et la région sacrée (S2-S4) et en conséquence constituent le composant craniosacré du système nerveux autonome (Fig. 18.43). Les *fibres préganglionnaires parasympathiques* issues des noyaux du tronc cérébral sont véhiculées par les *nerfs oculomoteur commun (III), facial (VII), glossopharyngien (IX)* et *vague (X)*, jusqu'aux effecteurs de la tête et du cou. Le nerf vague fournit aussi l'innervation parasympathique de la plupart des viscères jusqu'au premier tiers du côlon transverse (Fig. 18.43). Les fibres préganglionnaires du contingent sacré sortent de la moelle par les racines ventrales des nerfs spinaux de S2 à S4 et quittent ensuite leur rameau primaire ventral sous la forme des nerfs splanchniques pelviens pour fournir l'innervation de la partie distale du tube digestif (au-delà du premier tiers du côlon transverse) jusqu'au rectum (Fig. 18.43). Certaines de ces fibres innervent aussi la vessie et le tissu érectile des organes génitaux. Les corps cellulaires des neurones parasympathiques post-ganglionnaires dans la partie céphalique sont situés dans quatre ganglions : les

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

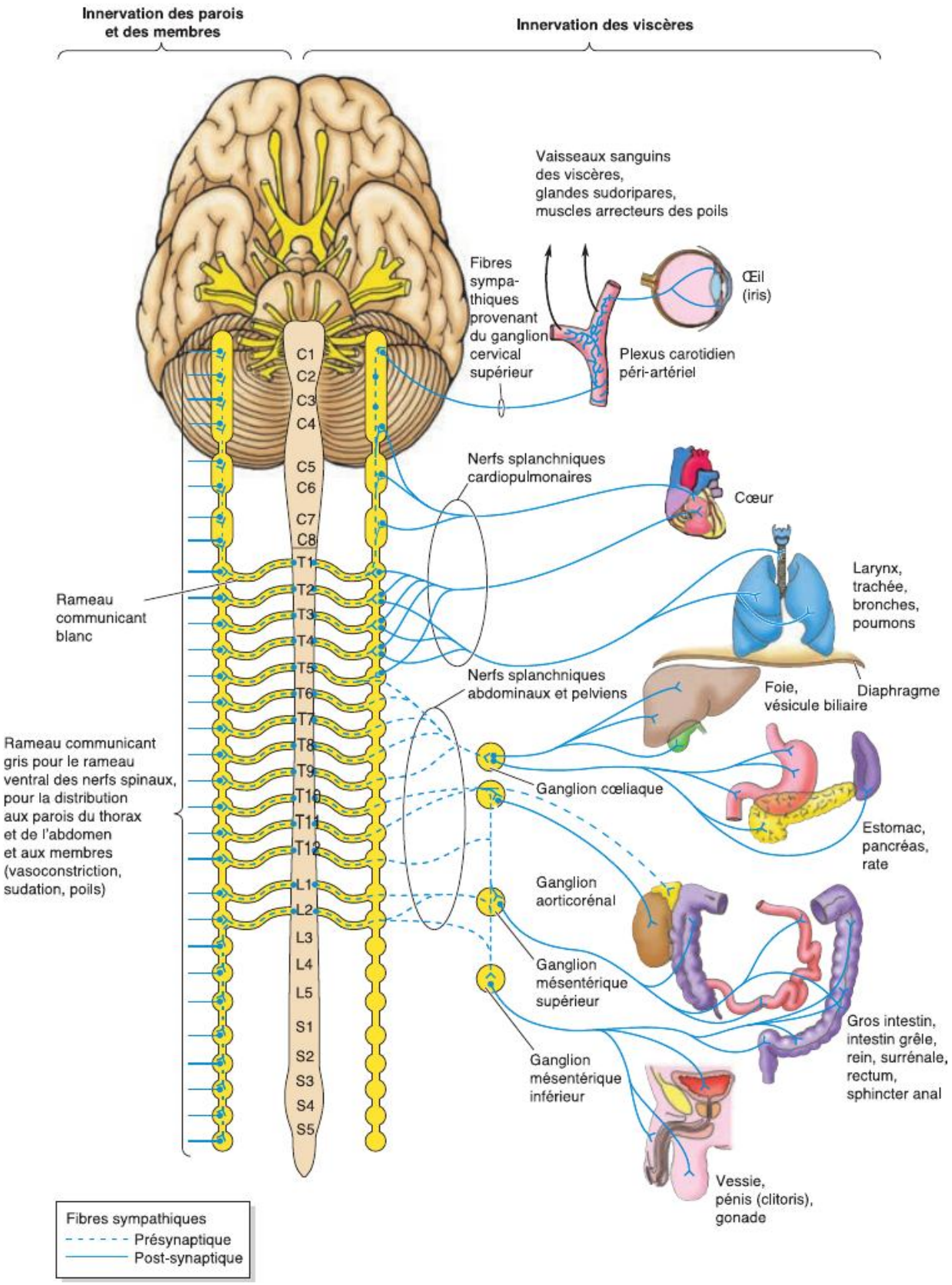


Figure 18.42 / Schéma des composants sympathiques du système nerveux autonome. Ce système nait dans les cornes latérales de la moelle spinale des segments T1 à L2, où se trouvent les corps cellulaires des neurones préganglionnaires. Les fibres issues de ces neurones passent par les racines rachidiennes antérieures, le rameau primaire ventral, le rameau communicant blanc pour atteindre les chaînes sympathiques latérovertébrales. Une fois au niveau de ces chaînes, elles peuvent y faire synapse à des niveaux différents ou passer directement sans faire synapse pour rejoindre des ganglions prévertébraux sous forme des nerfs splanchniques abdominopelviens.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

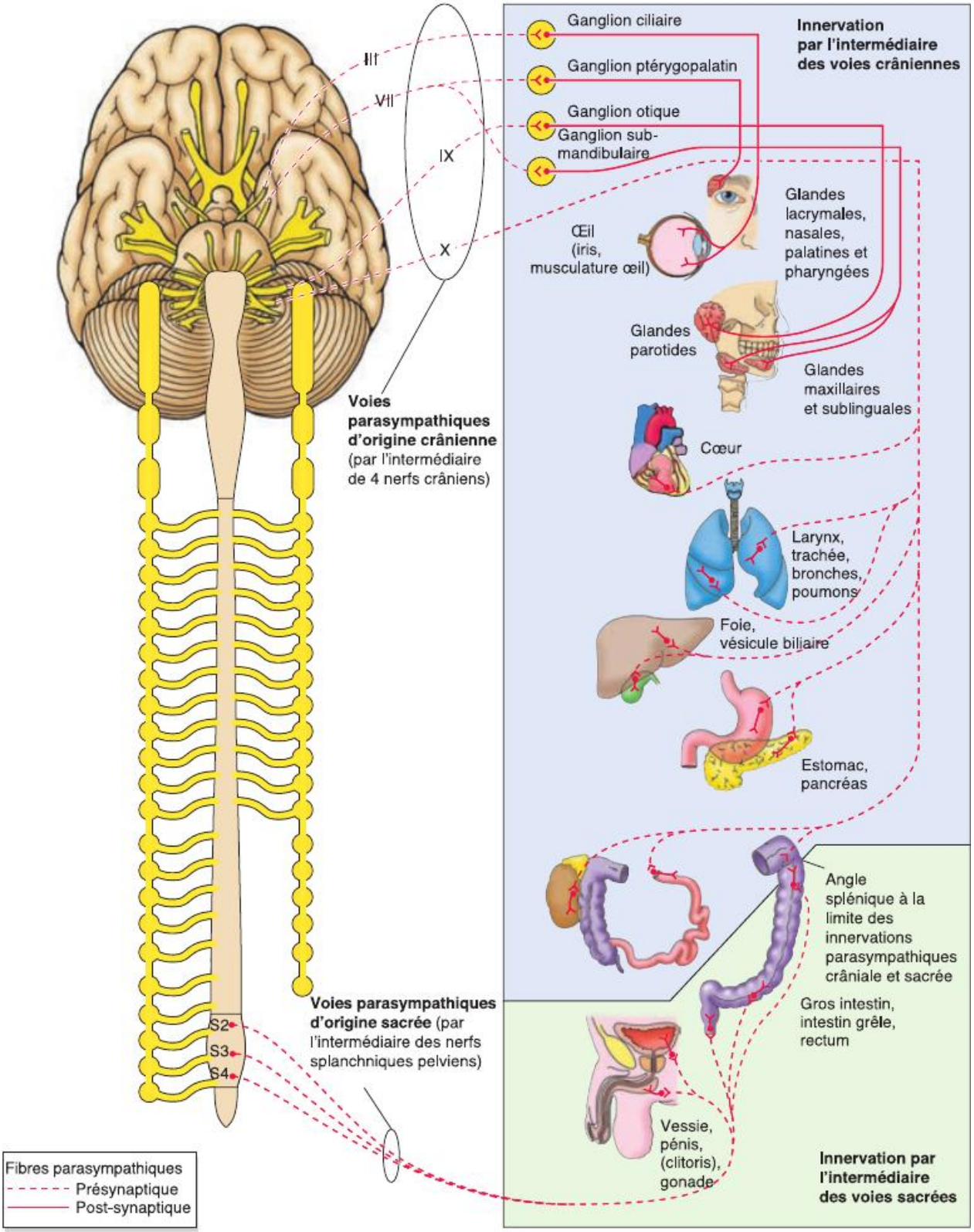


Figure 18.43 / Schéma des composants parasympathiques du système nerveux autonome. Ce système a une origine mixte, crânial et sacrée, avec des neurones préganglionnaires originaires du tronc cérébral et de la moelle sacrée (S2-S4). Les fibres préganglionnaires du tronc cérébral voyagent par les nerfs crâniens III, VII, IX et X et font synapse sur les neurones post-ganglionnaires dans les ganglions ciliaire (III), ptérygopalatin (VII) et otique (IX). Les neurones post-ganglionnaires associés au nerf vague (X) sont généralement situés dans l'organe innervé. Les fibres préganglionnaires des segments sacrés quittent le rameau ventral des nerfs spinaux S2-S4 sous forme des nerfs splanchniques pelviens et innervent le tube digestif à partir du côlon transverse (début du 2e tiers) jusqu'au rectum.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

ganglions *ciliaire (III), ptérygopalatin et sous-mandibulaire (VII)* et *otique (IX)* (Fig. 18.43). Les neurones post-ganglionnaires du thorax et de l'abdomen associés au *nerf vague (X)* sont généralement situés dans ou au voisinage de l'organe innervé. Ceci est le cas aussi pour les neurones post-ganglionnaires des nerfs splanchniques de la région pelvienne qui se présentent individuellement ou sous forme de petits ganglions dans la paroi des organes cibles, tels ceux du tube digestif. Comme pour le système nerveux sympathique, les neurones post-ganglionnaires du système parasympathique dérivent des crêtes neurales.

● Glande surrénale

La glande surrénale se forme à partir de deux ébauches : une ébauche mésoblastique, qui donnera le *cortex surrénalien*, et une ébauche neurectoblastique, qui formera la *médullaire* (*médullosurrénale*). Au cours de la 5e semaine du développement, les cellules mésothéliales situées entre la racine du mésentère et l'ébauche gonadique commencent à proliférer et à pénétrer dans le mésenchyme sous-jacent (Fig. 18.41). Là, elles se différencient en grandes cellules acidophiles qui vont former le *cortex fœtal* ou *cortex primitif* de la glande surrénale (Fig. 18.44A). Peu après, une seconde vague de cellules d'origine mésothéliale pénètre en profondeur dans le mésenchyme et entoure l'amas primitif de cellules acidophiles. Ces cellules, plus petites, formeront plus tard le *cortex définitif* de la glande (Fig. 18.44). Ce sont des cellules productrices d'hormones stéroïdes et au cours du 2e trimestre, elles commencent à sécréter de la déhydroépiandrostérone (DHEA) qui sera convertie en œstrogènes par le placenta. De nombreux arguments suggèrent que la production hormonale du cortex fœtal est importante pour le maintien du placenta et de la grossesse. Peu après la naissance, le cortex fœtal régresse rapidement, alors que les cellules restantes se différencient pour constituer les trois couches définitives du cortex : *glomérulée, fasciculée* et *réticulée* (Fig. 18.44B). Le cortex sécrète essentiellement du cortisol, de l'aldostérone et des androgènes.

Pendant que se forme le cortex fœtal, des *cellules provenant des crêtes neurales* envahissent sa face médiale et viennent se ranger en cordons et en amas cellulaires pour donner naissance à la médullosurrénale (Fig. 18.41 et 18.44A). Les signaux qui régulent la migration de ces cellules et leur spécification proviennent de l'aorte dorsale et incluent les facteurs de type BMP. Une fois différenciées, ces cellules sont colorables en brun par les sels de chrome ; pour cette raison, on les appelle *les cellules chromaffines* (Fig. 18.44B). Ces cellules sont des neurones sympathiques post-ganglionnaires modifiés, qui

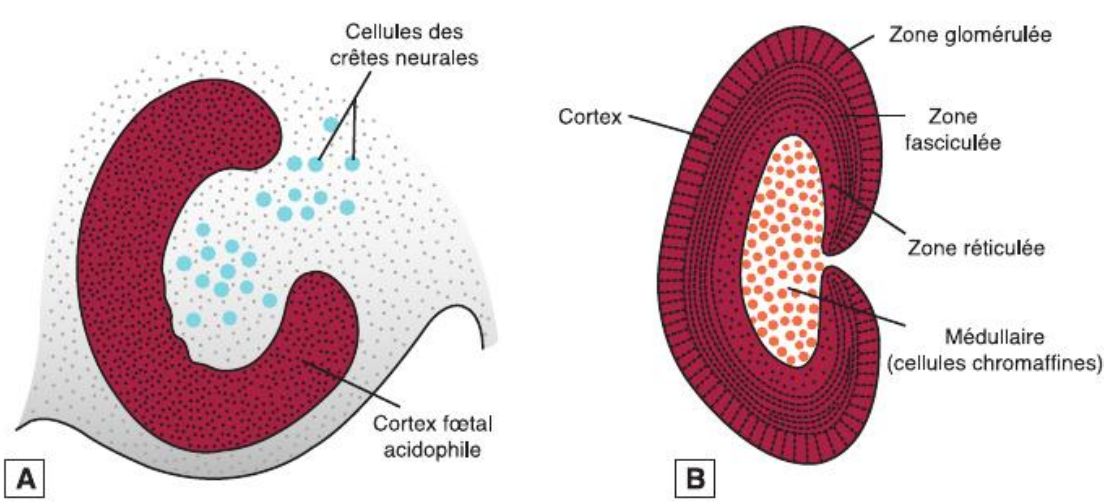


Figure 18.44 / A. Les cellules des crêtes neurales pénètrent dans le cortex fœtal de la glande surrénale. **B.** À un stade plus avancé, ces cellules forment la médullosurrénale et se différencient en cellules chromaffines. Le cortex définitif entoure presque entièrement la médullaire.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

sont innervés par des fibres sympathiques préganglionnaires. Lorsqu'elles sont stimulées, elles produisent de l'adrénaline et de la noradrénaline qui sont libérées directement dans la circulation.

Au cours de la vie embryonnaire, les cellules chromaffines sont dispersées dans diverses régions de l'embryon mais, chez l'adulte, elles ne persistent que dans la médullosurrénale.

Applications cliniques

Phéochromocytomes

Les *phéochromocytomes* sont des tumeurs rares impliquant des cellules chromaffines qui produisent et libèrent en excès adrénaline et noradrénaline. Elles provoquent des épisodes d'hypertension paroxystique, avec une augmentation du rythme cardiaque, des céphalées et d'autres symptômes associés. La plupart d'entre elles proviennent de la médullosurrénale mais environ 10 % surviennent dans d'autres sites, généralement l'abdomen. Vingt-cinq pour cent sont familiales et sont associées à des mutations du gène *RET*, qui intervient dans la migration des cellules issues des crêtes neurales.

Maladie de Hirschsprung (mégacôlon congénital)

Le *mégacôlon congénital, ou maladie de Hirschsprung*, résulte d'un défaut de migration des cellules des crêtes neurales vers la paroi colique, ayant pour conséquence une absence de cellules ganglionnaires parasympathiques dans les plexus myentériques de la paroi du côlon et du rectum. La plupart des cas familiaux de maladie de Hirschsprung sont dus à des mutations du gène *RET* qui code pour un *récepteur tyrosine-kinase* de la membrane plasmique. Ce gène, situé sur le chromosome 10q11, est essentiel pour la migration des cellules des crêtes neurales. Le ligand de ce récepteur est le GDNF (*facteur de croissance neurotrophique dérivé des cellules gliales*) sécrété par les cellules du mésenchyme au travers duquel les cellules des crêtes neurales peuvent migrer. Les interactions ligand-récepteur régulent donc cette migration. S'il existe des anomalies du récepteur, la migration est perturbée et aucun ganglion parasympathique ne se forme dans les régions atteintes. L'anomalie intéresse habituellement le rectum et le côlon sigmoïde (80 % des cas), plus rarement le côlon transverse, voire le côlon ascendant (10 à 20 %). Cliniquement, elle se traduit par une distension du côlon en amont de la région atteinte, laquelle a un diamètre étroit en raison de la contraction tonique des muscles de la partie non innervée.

RÉSUMÉ

Le système nerveux central (SNC) est d'*origine ectoblastique*. Il apparaît sous forme d'une *plaque neurale* (Fig. 18.1). Vers le milieu de la 3e semaine, la plaque neurale se déprime en son centre et ses bords se rejoignent pour former la gouttière puis le *tube neural* (Fig. 18.2 et 18.3). L'extrémité crâniale (neuropore antérieur) se ferme vers le 25e jour, l'extrémité caudale (neuropore postérieur) vers le 28e jour. Le SNC constitue alors une ébauche tubulaire avec une portion céphalique plus large, ébauche de l'*encéphale*, et une portion caudale de forme allongée, la *moelle épinière en formation*. L'absence de fermeture du tube neural entraîne des malformations comme le *spina bifida* (Fig. 18.15 et 18.16) et l'*anencéphalie* (Fig. 18.37). L'administration *d'acide folique* à la mère réduit l'incidence de ces anomalies.

La *moelle épinière*, portion caudale du système nerveux central, est caractérisée par une *lame fondamentale* contenant les *neurones moteurs*, une *lame alaire* pour les *neurones sensitifs*, un *plancher* et un *toit* livrant passage aux connexions nerveuses entre les deux côtés (Fig. 18.8). Les *nerfs spinaux* se forment à chaque segment métamérisé de la moelle épinière. Ces nerfs ont leurs noyaux moteurs dans la lame fondamentale (moelle épinière) et leurs neurones sensitifs dans les ganglions spinaux dérivés des crêtes neurales (en dehors de la moelle). *SHH* ventralise le tube neural dans son segment médullaire.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Il induit les lames fondamentales ainsi que le plancher. *BMP4* et *BMP7*, exprimées dans l'ectoblaste non neural, maintiennent et stimulent l'expression de *PAX3* et *PAX7* dans la lame alaire et le toit.

On distingue au niveau de l'encéphale le *tronc cérébral*, prolongement de la moelle épinière (qui lui ressemble en termes d'organisation des lames alaires et fondamentales), et les *centres supérieurs*, le cervelet et les hémisphères cérébraux (dans lesquels les dérivés des lames alaires prédominent). À la suite de la fermeture du tube neural, l'encéphale est constitué initialement de trois vésicules : le *rhombencéphale* (*cerveau postérieur*), le *mésencéphale* (*cerveau moyen*) et le *prosencéphale* (*cerveau antérieur*). Ces vésicules primitives se subdivisent en cinq régions (Fig. 18.5). Le *rhombencéphale* est subdivisé en :

- *myélencéphale*, qui donne naissance au *bulbe rachidien*. Celui-ci comporte une lame fondamentale pour les neurones moteurs somatiques et viscéraux (Fig. 18.18) et une lame alaire pour les neurones sensitifs somatiques et viscéraux (Fig. 18.19) ;
- *métencéphale*, avec ses lames fondamentale (efférente) et alaire (afférente) (Fig. 18.19). Cette vésicule cérébrale est aussi caractérisée par la formation du *cervelet* (Fig. 18.20), un centre qui contribue à la coordination des postures et des mouvements, et le *pont* (protubérance), voie de passage pour les fibres entre la moelle spinale et les cortex cérébelleux et cérébral (Fig. 18.19).

Le *mésencéphale*, ou *cerveau moyen*, ne se subdivise pas et sa structure est comparable à celle de la moelle épinière, avec une lame fondamentale motrice et une lame alaire sensitive. Les lames alaires forment les tubercules quadrijumeaux antérieurs et postérieurs, qui sont des relais pour les voies visuelles (pour les antérieurs) et auditives (pour les postérieurs) (Fig. 18.23).

Le prosencéphale se subdivise pour donner le diencéphale en arrière et le télencéphale en avant. Le diencéphale, partie postérieure du cerveau antérieur, est constitué d'un toit mince et d'une épaisse lame alaire au niveau de laquelle se développent *thalamus* et *hypothalamus* (Fig. 18.24 et 18.25) ; il participe à la formation de l'hypophyse, qui se développe aussi à partir de la poche de Rathke (Fig. 18.26). Tandis que la poche de Rathke forme l'*adénohypophyse*, le *lobe intermédiaire* et la *pars tuberalis*, le diencéphale donne naissance à l'*infundibulum* et au *lobe postérieur* de la glande (ou *neurohypophyse*), qui contient des cellules gliales et reçoit des fibres neuroglandulaires de l'hypothalamus.

Le télencéphale, la plus antérieure des vésicules cérébrales, est constitué de deux évaginations latérales, les *hémisphères cérébraux*, et d'une partie médiane, la *lame terminale* (Fig. 18.27). Cette *lame terminale* comporte plusieurs commissures livrant passage aux fibres nerveuses reliant les deux hémisphères (Fig. 18.30). Les hémisphères cérébraux, peu développés à l'origine (Fig. 18.24 et 18.25), s'accroissent progressivement vers l'arrière pour recouvrir les faces latérales du diencéphale, du mésencéphale et du métencéphale (Fig. 18.26 à 18.28). Il y a une proximité anatomique et un contact entre certains noyaux du télencéphale et ceux du diencéphale (Fig. 18.27).

Le *système ventriculaire*, contenant le *liquide céphalorachidien*, comporte le canal épendymaire qui se prolonge par le 4^{e} ventricule dans le rhombencéphale, puis par l'*aqueduc de Sylvius* dans le mésencéphale et le 3^{e} ventricule dans le diencéphale. Par les *trous de Monro*, le 3^{e} ventricule communique avec les ventricules latéraux des hémisphères cérébraux ; le liquide céphalorachidien est sécrété au niveau des *plexus choroïdes* du 3^{e} ventricule, du 4^{e} ventricule et des ventricules latéraux. Le blocage du liquide céphalorachidien dans le système ventriculaire ou les espaces sous-arachnoïdiens peut provoquer une *hydrocéphalie*.

Durant le développement, la différenciation du cerveau se met en place selon les axes antéropostérieur et dorsoventral. Des *homéogènes HOX* programment l'axe antéropostérieur du cerveau postérieur et codent les territoires des rhombomères. D'autres facteurs de transcription à homéodomaine contenant *LIM1* et *OTX2* programment l'axe antéropostérieur du cerveau antérieur et du cerveau intermédiaire. Deux autres centres organisateurs, le *bourrelet neural antérieur* et l'*isthme rhombencéphalique*, sécrètent le *FGF8*, qui sert de signal d'induction pour ces régions. En réponse à ce facteur de croissance, la partie la plus antérieure du cerveau antérieur exprime *FOXG1*, qui régule le

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

développement du télencéphale, tandis que l'isthme exprime *EN1* et *EN2*, qui régulent la différenciation du cervelet et du toit du mésencéphale. *SHH* est sécrété par la plaque préchordale et la notochorde comme dans toute l'étendue du système nerveux central et il ventralise les cerveaux antérieur et moyen. *BMP4* et *BMP7* sont sécrétées par l'ectoblaste adjacent. Elles induisent et maintiennent l'expression des gènes dorsalisants.

Il y a *12 paires de nerfs crâniens* et la plupart sont originaires du rhombencéphale. Les neurones moteurs de chacun d'entre eux sont situés dans le cerveau, alors que leurs neurones sensitifs d'origine proviennent de l'extérieur du cerveau à partir des placodes ectoblastiques et des crêtes neurales (Tab. 18.2 et 18.3). À ce titre, l'organisation des corps cellulaires de ces neurones sensitifs et moteurs est similaire à celle des nerfs spinaux.

Le *système nerveux autonome* est composé des systèmes *sympathique* et *parasympathique*. Il s'agit d'un système reposant sur l'association de deux neurones, avec des fibres *pré* et *post-ganglionnaires*. Les neurones préganglionnaires du système sympathique sont présents dans la corne latérale de la moelle épinière de T1 à L2 ; leurs neurones post-ganglionnaires sont présents dans les *chaînes sympathiques paravertébrales* et les *ganglions prévertébraux* le long de l'aorte. Les neurones ganglionnaires parasympathiques sont situés dans le tronc cérébral (associés aux III^{e}, VII^{e}, IX^{e} et X^{e} nerfs crâniens) et dans la *région sacrée* de la moelle épinière (S2-S4) ; les neurones post-ganglionnaires sont généralement situés dans les ganglions voisins des territoires qu'ils innervent. Tous ces ganglions sont issus des crêtes neurales.

La surrénale est issue de deux ébauches :

- une ébauche mésoblastique provenant de la paroi postérieure de l'embryon qui prolifère pour former le *cortex fœtal*, puis est remplacée par une seconde prolifération de même origine formant le *cortex définitif*. Cette partie de la glande produit les hormones stéroïdes et joue un rôle dans le maintien de la grossesse par la production de DHEA, qui est convertie en œstrogènes par le placenta ;
- une ébauche constituée de *cellules des crêtes neurales* qui migrent pour former la *médullosurrénale*. Ces cellules se différencient en *cellules chromaffines* et représentent des neurones sympathiques post-ganglionnaires modifiés. Leur stimulation par les fibres préganglionnaires conduit à la sécrétion d'*adrénaline* et de *noradrénaline* directement dans la circulation générale.

QUESTIONS PRATIQUES

1 • Quels sont les points communs et quelles sont les différences entre les nerfs crâniens et les nerfs rachidiens ?

2 • Quels composants s'associent pour former un nerf rachidien ? Quelle est la différence entre une racine postérieure et une racine antérieure, un rameau primaire dorsal et ventral ? Quels sont les types de fibres (sensitives ou motrices ?) présents dans chaque structure ?

3 • À quel niveau doit-on effectuer une ponction lombaire ? En exposer les raisons d'un point de vue embryologique.

4 • Quelle est la base embryologique de la plupart des malformations du tube neural ? Peut-on en faire le diagnostic prénatal ? Existe-t-il des moyens de prévention ?

5 • Une échographie prénatale révèle une augmentation de volume de la tête et une dilatation des ventricules latéraux. Comment dénomme-t-on l'anomalie ? Quelle peut en être la cause ?

6 • Quelles sont les deux composantes du système sympathique ? Où sont situés leurs neurones préganglionnaires ? Quelles sont les cellules qui donnent naissance à leurs neurones post-ganglionnaires ?

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 19

Oreille

L'oreille constitue chez l'adulte une unité anatomique associant les deux fonctions de l'audition et de l'équilibration. Son développement embryologique se fait à partir de trois éléments distincts :

- l'*oreille externe*, dont la fonction sera d'assurer la réception des sons ;
- l'*oreille moyenne*, organe de transmission des sons de l'oreille externe vers l'oreille interne ;
- l'*oreille interne*, territoire sensoriel qui transforme les ondes sonores en influx nerveux et assure la réception et la transmission d'informations nécessaires à l'équilibration en provenance du corps (positionnement et accélération).

OREILLE INTERNE

● Vésicule otique

Le premier signe du développement de l'oreille peut être observé sur l'embryon d'environ 22 jours sous forme d'un épaississement de l'ectoblaste superficiel de chaque côté du rhombencéphale (Fig. 19.1).

Ces épaississements, les *placodes otiques*, s'invaginent rapidement pour former les *vésicules otiques* ou *auditives* (Fig. 19.2). Des cellules de ces vésicules se différencient et forment les cellules du ganglion vestibulocochléaire (stato-acoustique) (Fig. 19.2C). Ultérieurement, chaque vésicule se divise en une partie ventrale, qui donnera naissance au *saccule* et au *canal cochléaire*, qui contient l'*organe de Corti*, et une partie dorsale, qui formera l'*utricule*, les *canaux semi-circulaires* et le *canal endolymphatique* (Fig. 19.3 à 19.6). Tous ces éléments constitueront le *labyrinthe membraneux*.

● Saccule, cochlée et organe de Corti

À la 6e semaine du développement, la partie sacculaire de la vésicule otique continue à se différencier en émettant par son pôle inférieur une évagination tubulaire (Fig. 19.3C-E). Ce diverticule, le *canal cochléaire*, ou limaçon, pénètre dans le mésenchyme avoisinant en s'enroulant en spirale. À la fin de la 8e semaine, il a effectué deux tours et demi (Fig. 19.3D, E). Au cours de la 7e semaine, les cellules du canal cochléaire se différencient pour donner l'*organe de Corti* dont la fonction sera de transformer les ondes sonores en signaux électriques pour l'audition. Il ne demeure en connexion avec le reste du saccule que par l'étroit *canal reuniens* (Fig. 19.3E et voir Fig. 19.8).

Le mésenchyme qui entoure le canal cochléaire se différencie bientôt en cartilage (Fig. 19.4A). À la 10e semaine, cette coque cartilagineuse se vacuolise et se creuse de deux espaces périlymphatiques, la *rampe vestibulaire* et la *rampe tympanique* (Fig. 19.4B, C). Le canal cochléaire est alors séparé de la rampe vestibulaire par la *membrane vestibulaire*, ou *membrane de Reissner*, et de la rampe tympanique par la *membrane basilaire* (Fig. 19.4C). La paroi latérale du canal cochléaire reste attachée au cartilage environnant par le *ligament spiral*. Dans sa partie médiale, le canal cochléaire forme un angle qui est en relation avec la *columelle* (*modiolus*) cartilagineuse, le futur axe du *limaçon* osseux (Fig. 19.4B).

Initialement, les cellules épithéliales du canal cochléaire sont toutes semblables (Fig. 19.4A). Par la suite, ces cellules se disposent en deux colonnes : une *colonne interne* (futur *limbe spiral*),

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

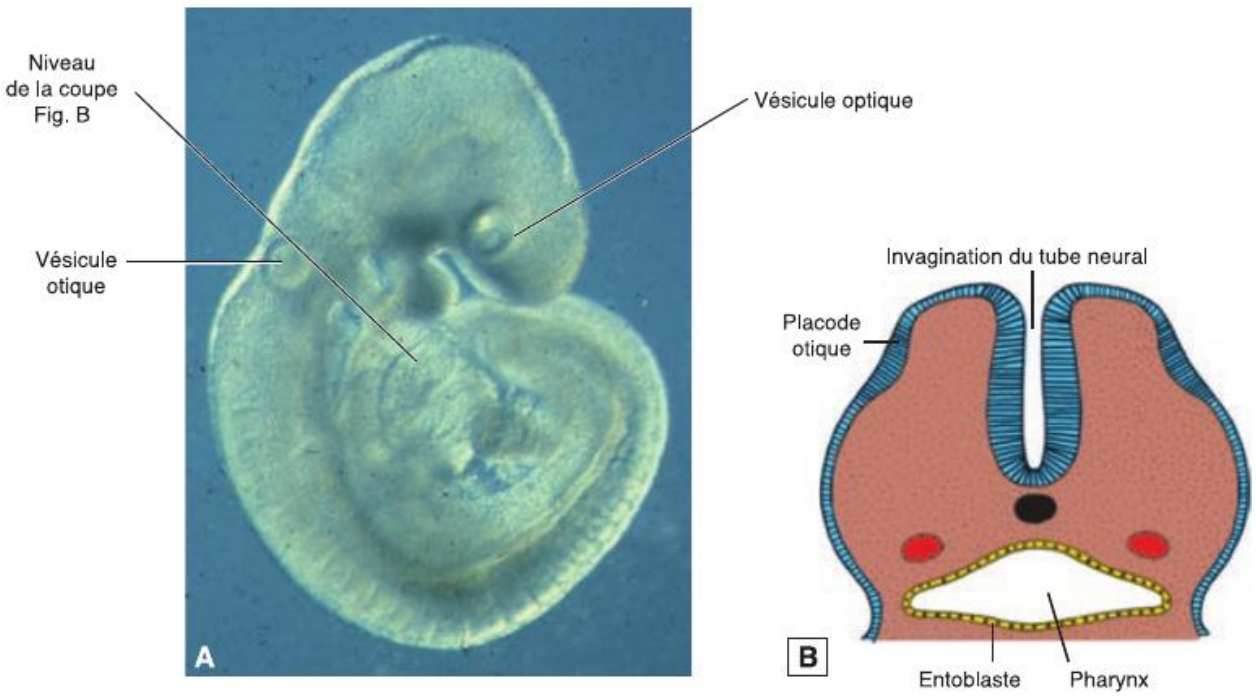


Figure 19.1 / A. Embryon à la fin de la 4e semaine : à ce stade, les vésicules optique et otique sont visibles. **B.** Coupe transversale par le rhombencéphale à 22 jours montrant la placode otique.

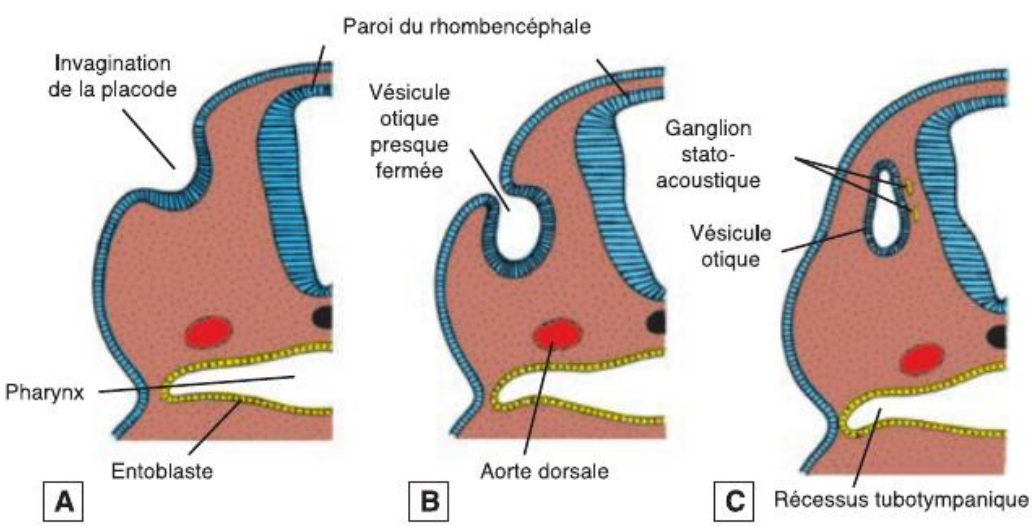


Figure 19.2 / Coupes transversales schématiques passant par la région du rhombencéphale, à divers stades du développement, montrant la formation de la vésicule otique. **A.** À 24 jours. **B.** À 27 jours. **C.** À 4 semaines et demie. Remarquer l'apparition du ganglion stato-acoustique qui se forme à partir de neurones de la vésicule otique.

la plus étendue, située près de l'axe de la cochlée, et une *colonne externe* (Fig. 19.4B). Cette dernière comporte une rangée interne et trois ou quatre rangées externes de *cellules sensorielles auditives* ciliées (Fig. 19.5). Elles sont recouvertes par la *membrana tectoria*, constituée d'une substance gélatineuse fibrillaire, qui s'attache sur le *limbe spiral* et vient par son extrémité reposer sur les cellules auditives (Fig. 19.5). Les cellules sensorielles ciliées et la *membrana tectoria* qui les recouvrent constituent ensemble l'*organe de Corti*, qui représente le véritable organe récepteur auditif. Les influx reçus par l'organe de Corti sont transmis au ganglion spiral et au système nerveux central par les *fibres auditives de la 8e paire crânienne* (Fig. 19.4 et 19.5).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

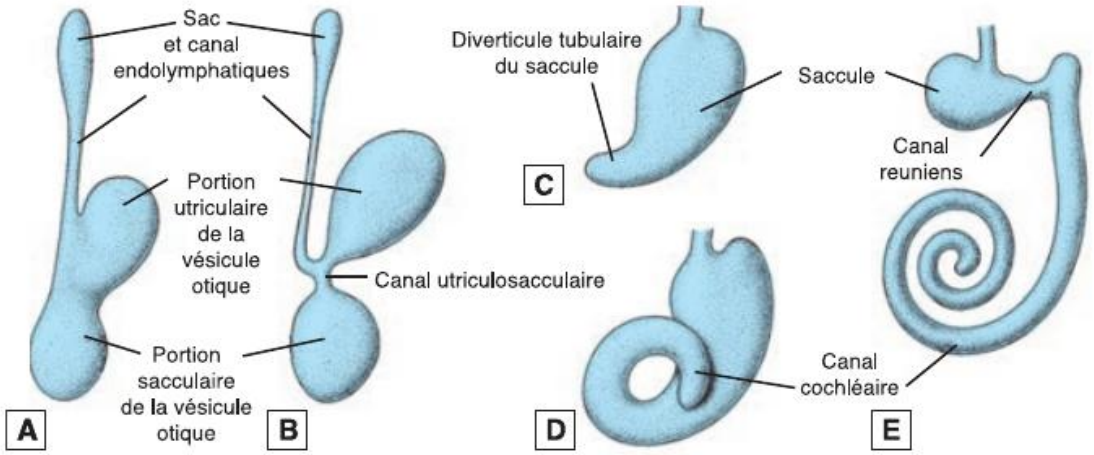


Figure 19.3 / A et B. Schémas du développement de la vésicule otique au cours de la 5e semaine du développement, montrant la portion dorsale utriculaire avec le canal endolymphatique et la portion ventrale sacculaire. **C-E.** Développement du canal cochléaire représenté à 6, 7 et 8 semaines. Remarquer la formation du canal reuniens et du canal utriculosacculaire.

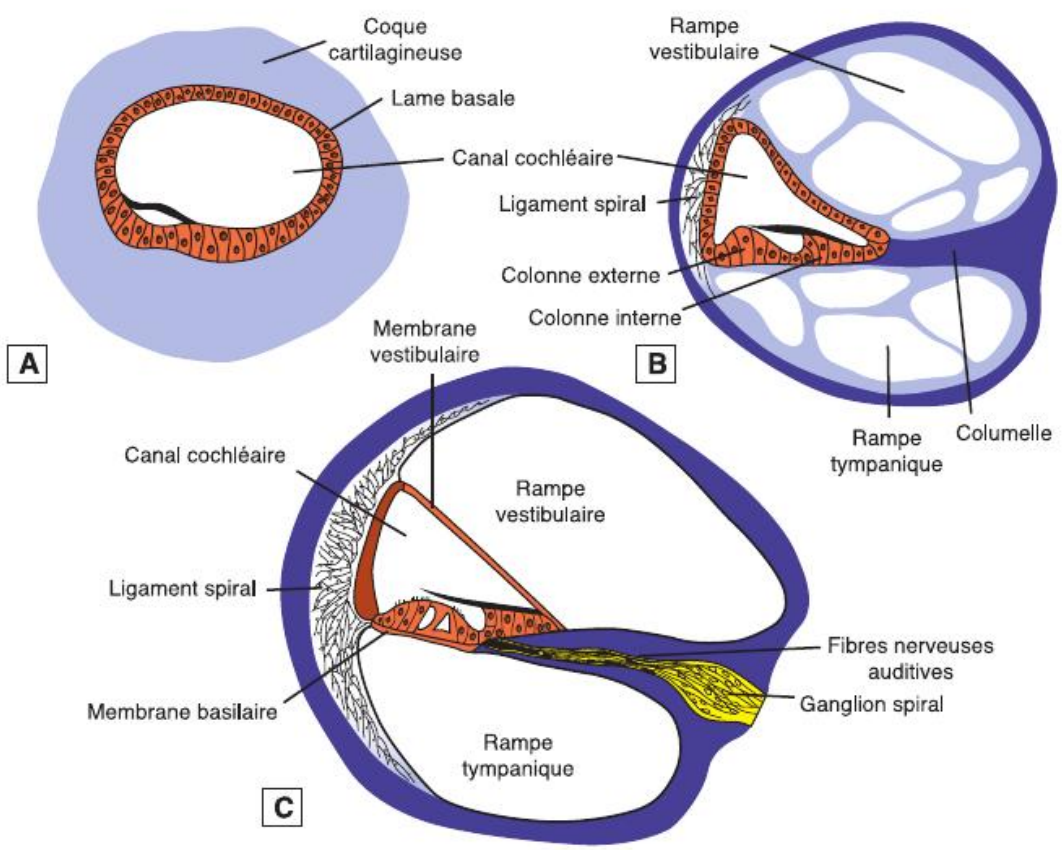


Figure 19.4 / Développement de la rampe tympanique et de la rampe vestibulaire. **A.** Le canal cochléaire est entouré d'une lame basale fibreuse et d'une coque cartilagineuse. **B.** À la 10e semaine, de larges espaces périlymphatiques apparaissent au sein de la coque cartilagineuse. **C.** Le canal cochléaire est séparé de la rampe tympanique par la membrane basilaire et de la rampe vestibulaire par la membrane vestibulaire. Sur sa face latérale, il est relié à la paroi osseuse du limaçon par le ligament spiral. Remarquer le ganglion spiral et le nerf auditif dont les axones innervent les cellules sensorielles auditives.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

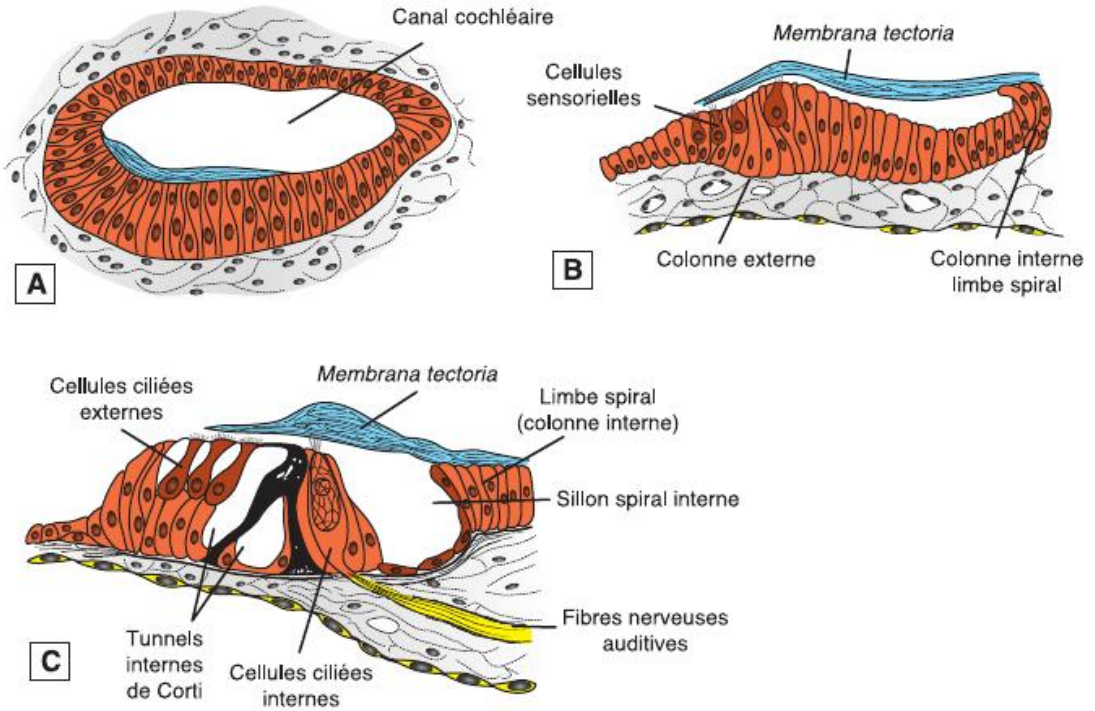


Figure 19.5 / Développement de l'organe de Corti. **A.** À 10 semaines. **B.** À environ 5 mois. **C.** À terme.

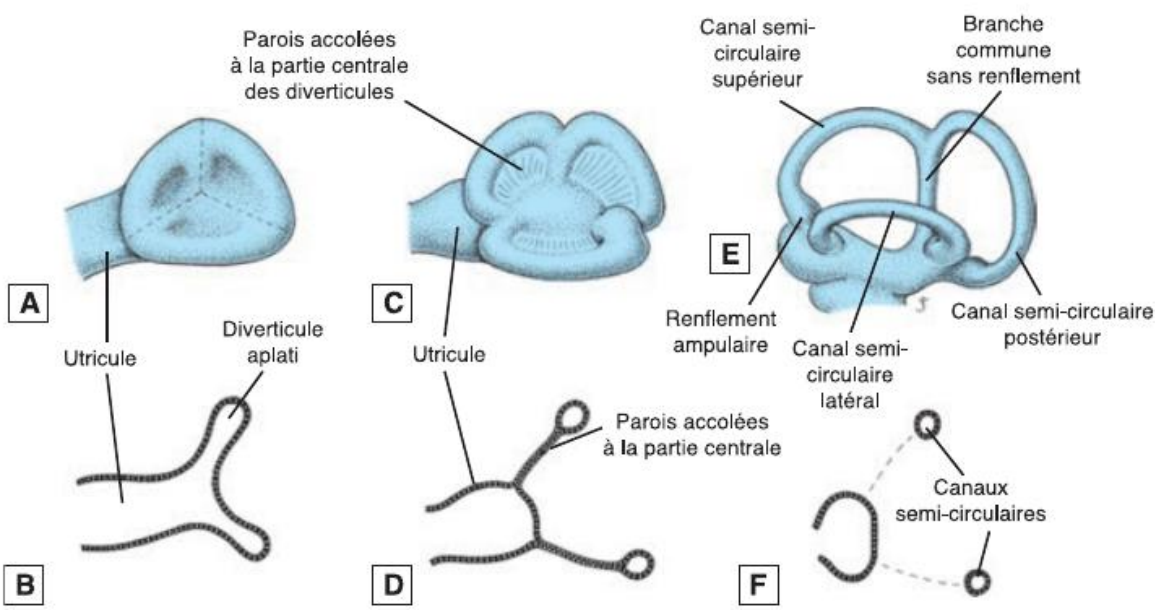


Figure 19.6 / Représentation schématique du développement des canaux semi-circulaires. **A et B.** À 5 semaines. **C et D.** À 6 semaines. **E et F.** À 8 semaines. On voit successivement la réunion, l'accolement puis la résorption des parois des diverticules semi-circulaires dans leur partie centrale. Remarquer les renflements ampullaires des canaux semi-circulaires qui contiennent des cellules sensorielles sous forme d'une crête, la crête ampullaire responsable de l'équilibration.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

● Utricule et canaux semi-circulaires

Pendant la 6e semaine du développement, les *canaux semi-circulaires* apparaissent sous forme de diverticules aplatis de la portion utriculaire de la vésicule otique (Fig. 19.6A, B). Les parois de ces diverticules s'accolent dans leur partie centrale (Fig. 19.6B, C), puis se résorbent, donnant ainsi naissance aux trois canaux semi-circulaires (Fig. 19.6 et voir Fig. 19.8). Chacun d'eux se dilate à l'une de ses extrémités pour former une *ampoule*, alors que l'extrémité opposée n'est pas modifiée (Fig. 19.6). Toutefois, comme deux canaux fusionnent à leur extrémité non ampullaire, ils ne s'abouchent dans l'utricule que par cinq orifices, dont trois ampullaires et deux simples.

Les cellules tapissant l'ampoule de chaque canal semi-circulaire forment une crête, la *crête ampullaire*, qui contient les cellules sensorielles de l'équilibration. D'autres aires sensorielles analogues se développent dans les parois de l'utricule et du saccule, où elles constituent les *macules*. Les influx qui prennent naissance dans les cellules sensorielles des crêtes et des macules, sous l'effet des changements de position du corps, sont transmis au cerveau par les *fibres vestibulaires de la 8e paire crânienne*.

Pendant la formation de la vésicule otique, un petit groupe de cellules se sépare de sa paroi pour former le *ganglion stato-acoustique* (NdT : plus communément appelé *ganglion acoustique* ; nous avons conservé le terme du texte original, qui rend mieux compte de sa fonction que le terme classique) (Fig. 19.2C), qui reçoit probablement aussi des cellules provenant des crêtes neurales. Ce ganglion se divise ensuite en deux parties, une partie *cochléaire*, qui innerve les cellules sensorielles de l'organe de Corti (ganglion spiral), et une partie *vestibulaire*, qui assure l'innervation du saccule, de l'utricule et des canaux semi-circulaires.

OREILLE MOYENNE

● Caisse du tympan et trompe d'Eustache

L'oreille moyenne est d'origine entoblastique. Elle provient de la 1re poche branchiale entoblastique (Fig. 19.2 et 19.7). Cette poche se développe latéralement et vient transitoirement au contact du plancher de la 1re poche branchiale ectoblastique. La partie distale de la poche, ou *récessus tubotympanique*, s'élargit pour donner

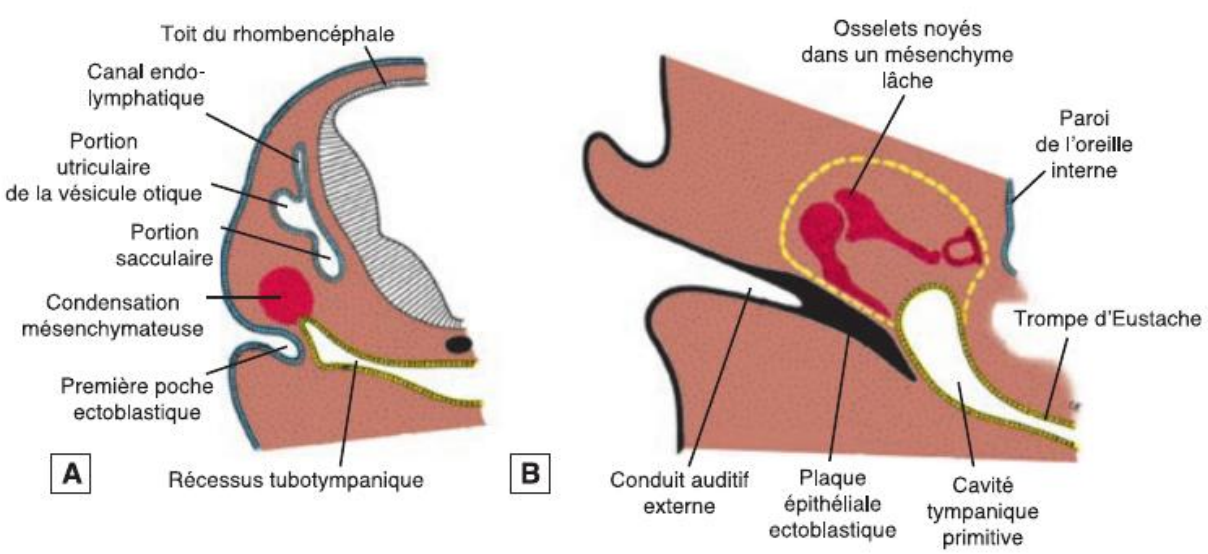


Figure 19.7 / A. Coupe transversale passant par la région du rhombencéphale d'un embryon de 7 semaines, montrant les parties utriculaire et sacculaire de la vésicule otique, le récessus tubotympanique, le conduit auditif externe et la condensation du mésenchyme entre la vésicule otique et la cavité tympanique primitive, préfigurant le développement des osselets. **B.** Représentation schématique de l'oreille moyenne, montrant les maquettes cartilagineuses des osselets de l'oreille moyenne, noyées dans un tissu conjonctif lâche. Les pointillés représentent le contour ultérieur de la caisse du tympan. Remarquer la plaque ectoblastique pleine qui va du conduit auditif externe à la cavité tympanique primitive.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

naissance à la cavité tympanique primitive, tandis que la partie proximale reste étroite et forme la *trompe d'Eustache* (Fig. 19.7B et 19.8). Cette dernière fait communiquer la caisse du tympan avec le nasopharynx.

● Osselets

Le *marteau* et l'*enclume* dérivent du cartilage du 1er arc branchial et l'*étrier* provient du 2e (Fig. 19.9A). Bien que les osselets apparaissent au cours de la première moitié de la vie fœtale, ils restent inclus dans le mésenchyme jusqu'au 8e mois, période à laquelle le tissu environnant se résorbe (Fig. 19.7, 19.8 et 19.9B). L'entoblaste tapissant la cavité tympanique primitive vient alors recouvrir les parois de cette nouvelle cavité. Cette cavité double alors de volume. Quand les osselets sont entièrement dégagés du mésenchyme environnant, l'entoblaste les relie, à la façon d'un méso, à la paroi de la cavité (Fig. 19.9B). Les ligaments suspenseurs des osselets se développeront ensuite au sein de ces « mésos ».

Le marteau provient du 1er arc branchial, et son muscle, le *muscle du marteau* (*ou muscle tenseur du tympan*), est innervé par la *branche mandibulaire du nerf trijumeau* (nerf du 1er arc). De même, le *muscle de l'étrier* est innervé par le *nerf facial* (nerf du 2e arc).

À la fin de la vie fœtale, la cavité tympanique primitive se développe en direction dorsale pour former la *caisse du tympan*. Sa paroi est recouverte d'entoblaste. Après la naissance, le massif osseux de l'*apophyse mastoïde* est envahi par l'épithélium de la caisse du tympan, et il se forme des cavités (cellules) contenant de l'air et tapissées d'épithélium (*pneumatisation*). Ultérieurement, la plupart de ces cellules mastoïdiennes resteront en communication avec la cavité tympanique et la caisse du tympan. La propagation d'infections à la caisse du tympan et aux cellules mastoïdiennes est une complication assez fréquente des otites moyennes.

OREILLE EXTERNE

● Conduit auditif externe

Le *conduit auditif externe* provient de la partie dorsale de la 1re poche branchiale ectoblastique, qui s'enfonce en profondeur sous forme d'un canal en entonnoir jusqu'au contact du revêtement entoblastique de la caisse du tympan (Fig. 19.7A). Vers le début du 3e mois, les cellules épithéliales du fond du conduit prolifèrent et forment une plaque épithéliale pleine, qui rejoint la caisse du tympan (Fig. 19.7B). Au 7e mois, cette plaque ectoblastique se résorbe et la paroi épithéliale du fond

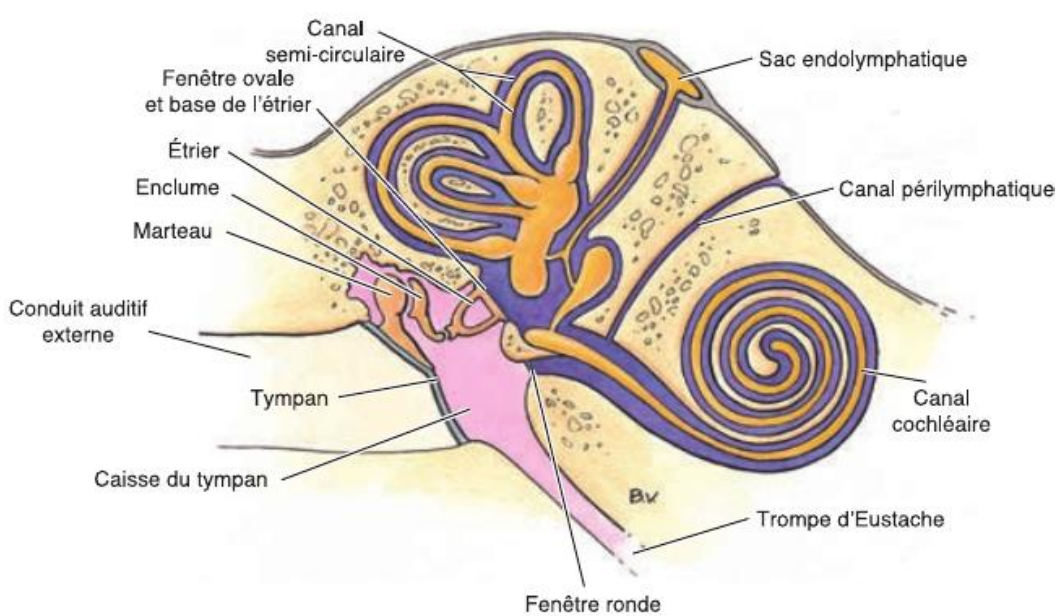


Figure 19.8 / L'oreille : conduit auditif externe, oreille moyenne avec les osselets, oreille interne.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

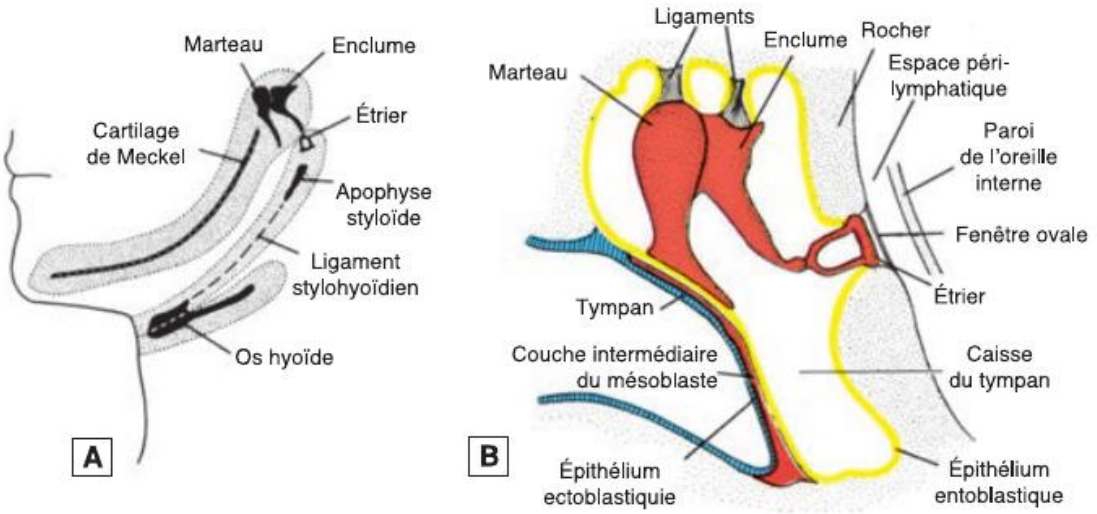


Figure 19.9 / A. Les dérivés des trois premiers arcs branchiaux. Remarquer le marteau et l'enclume, à l'extrémité dorsale du 1er arc, et l'étrier, à l'extrémité dorsale du 2e. **B.** Représentation schématique de l'oreille moyenne montrant le marteau au contact du tympan et l'étrier au contact de la fenêtre ovale. La paroi de la caisse du tympan est tapissée d'un épithélium d'origine entoblastique.

du conduit participe à la formation du tympan définitif. Parfois, la plaque épithéliale pleine persiste jusqu'à la naissance, entraînant une surdité congénitale.

● Tympan

Le tympan est constitué par l'association du revêtement ectoblastique du fond du conduit auditif externe, du revêtement entoblastique de la caisse du tympan définitive et d'une couche intermédiaire de tissu conjonctif lâche (Fig. 19.9B), qui forme une couche fibreuse. La plus grande partie du tympan s'attache solidement au manche du marteau (Fig. 19.8 et 19.9B). L'autre partie, plus petite, représente l'accolement du conduit auditif externe avec la caisse du tympan.

● Pavillon

Le *pavillon* se développe à partir de six éminences correspondant à des proliférations mésenchymateuses situées à la partie dorsale des 1er et 2e arcs branchiaux et entourant la 1re poche ectoblastique (Fig. 19.10). Ces renflements, au nombre de trois de chaque côté du conduit auditif externe, font leur apparition au cours de la 6e semaine du développement et fusionnent pour se transformer progressivement en pavillon définitif (Fig. 19.10). La formation et la fusion des ébauches du pavillon étant morphologiquement complexes, les malformations du pavillon ne sont pas rares. Comme ces ébauches dérivent des crêtes neurales, des anomalies du pavillon sont souvent associées à d'autres malformations liées aux crêtes neurales, au niveau du cœur, du squelette et de la face. Aux premiers stades du développement, l'oreille externe est en situation cervicale basse (Fig. 19.10A, B). La croissance de la mandibule vers l'arrière et vers le haut positionne secondairement l'oreille externe latéralement au niveau oculaire.

AUDITION

L'audition dépend de la perception des sons qui provoquent des vibrations du tympan, tendu comme la surface d'un tambour par le muscle tenseur du tympan. Si un son est trop intense, susceptible de causer des dommages par vibrations, le tenseur du tympan avec le muscle de l'étrier tend la membrane encore plus pour éviter des vibrations trop intenses. Une fois que le tympan vibre, il provoque des mouvements des osselets, qui servent à amplifier la force de l'onde sonore et à transmettre la pression de l'onde à la cochlée à travers la fenêtre ovale (Fig. 19.8). L'amplification est due à deux facteurs : la différence importante de surface entre le tympan (55 mm^2) et la fenêtre ovale

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

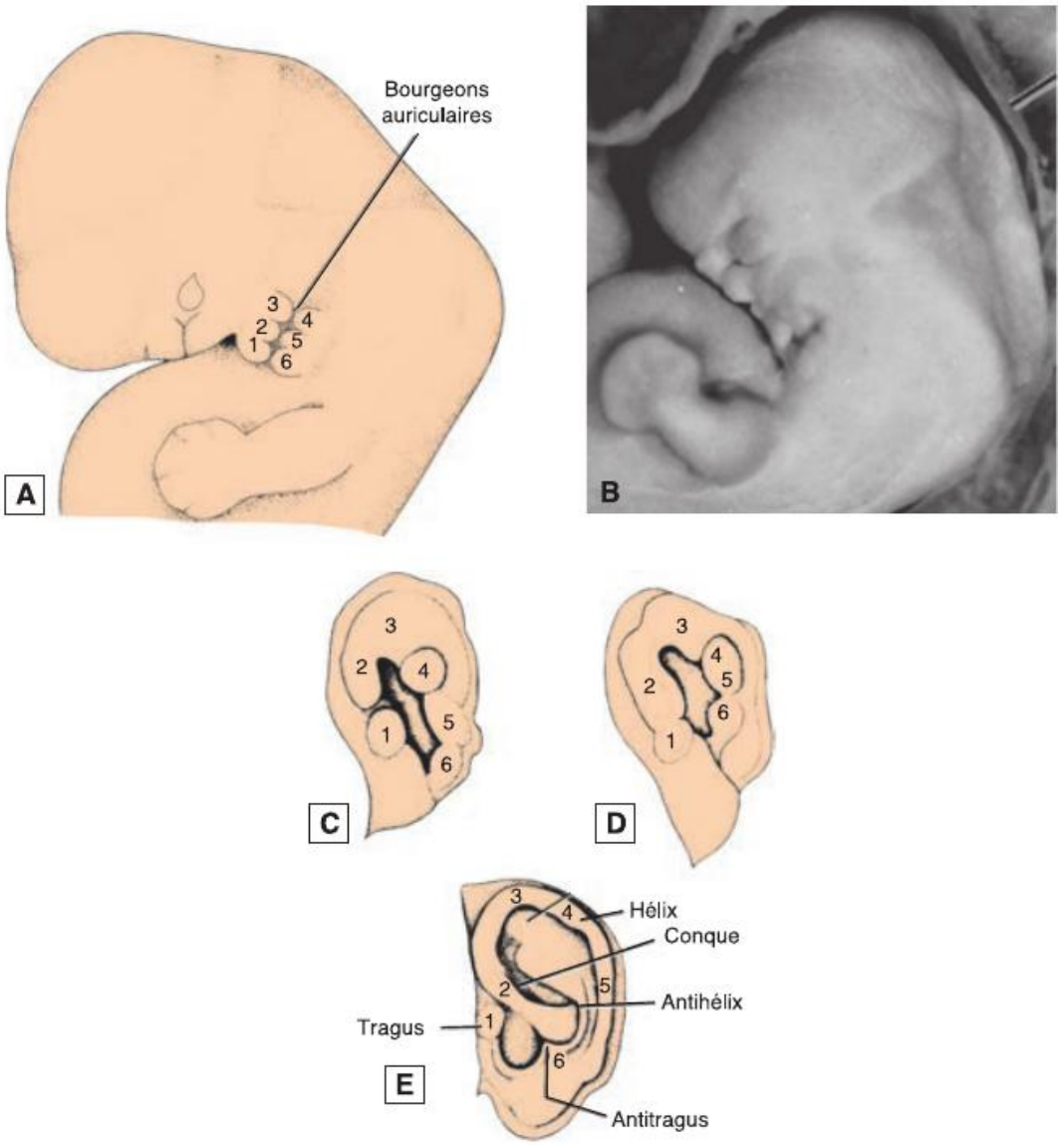


Figure 19.10 / A. Vue latérale de la tête d'un embryon de 6 semaines montrant les 6 ébauches du pavillon bordant la 1re poche ectoblastique. **B.** Embryon de 6 semaines montrant la situation équivalente à celle du schéma **A**. Noter que les ébauches 1, 2 et 3 font partie de la portion mandibulaire du 1er arc branchial et que l'oreille est positionnée horizontalement sur le côté du cou. À ce stade, la mandibule est de petite taille. Au fur et à mesure de la croissance de la mandibule, les oreilles situées initialement en arrière de la mandibule seront repositionnées dans leur localisation caractéristique sur les côtés de la face. **C-E.** Fusion et développement progressif des ébauches pour donner l'oreille adulte.

(3,2 mm²) où se fixe l'étrier, fait que le tympan produit une énergie plus importante qui est transférée et amplifiée à la fenêtre ovale ; et, en raison de sa forme, le marteau agit comme un levier pour amplifier la force reçue par l'étrier (Fig. 19.8 et 19.9B). La pression produite par le mouvement de l'étrier à la fenêtre ovale crée un mouvement liquidien dans la cochlée qui est contrebalancé par le mouvement de la fenêtre ronde (Fig. 19.8). L'onde liquidienne déplace de petites régions de la membrane basilaire (Fig. 19.4) et la localisation de ces régions dépend de l'amplitude (intensité sonore) et de la fréquence (grave/aiguë) de l'onde sonore. Près de la fenêtre ovale, la membrane basilaire est fixée par des fibres courtes et rigides sur le côté de la cochlée ; plus loin tout au long de la cochlée, les fibres sont plus longues et plus flexibles. Sur la base des caractéristiques de ces fibres et de la fréquence de l'onde, l'onde atteint un point où elle résonne avec les fibres et déplace la membrane basilaire. Ce mouvement est perçu et intégré par les cellules sensorielles voisines qui envoient un influx à travers les fibres nerveuses de la partie acoustique du

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

nerf stato-acoustique (Fig. 19.4C et 19.5C). Les fréquences aiguës sont perçues près de la fenêtre ovale où les fibres associées à la membrane basilaire sont courtes et rigides. Les sons graves sont perçus plus loin jusqu'à l'apex de la cochlée où les fibres associées à la membrane basilaire sont plus longues et plus flexibles.

Applications cliniques

Surdité congénitale et anomalies du pavillon

La *surdité congénitale* peut être due soit à des anomalies des cellules ciliées ou du nerf auditif (*surdité de perception* [*neurosensorielle*]), soit à des malformations des osselets, de l'oreille moyenne ou du tympan (*surdité de transmission*). Dans 50 % des cas, la surdité congénitale est liée à des facteurs génétiques autosomiques, récessifs ou liés à l'X. Dans le syndrome de Treacher Collins, des malformations de l'oreille externe et de l'oreille moyenne ou des osselets sont impliquées dans différentes formes de surdité de conduction. Dans la trisomie 21, la surdité peut être de perception et/ou de transmission. Dans les autres cas, il s'agit le plus souvent de surdité de perception. Ces facteurs incluent des *infections virales* (rubéole, cytomégalovirus, herpès), la *prématurité*, le *diabète maternel*. Les *rétinoïdes* peuvent provoquer les deux types de surdité.

L'osselet le plus souvent concerné dans les surdités de transmission est l'*étrier*. Ceci est peut-être dû à son origine particulière. en effet sa base (platine) a une origine mixte, crêtes neurales et mésoblaste para-axial. Les cellules des crêtes neurales régulent la formation de la base de l'étrier et de la fenêtre ovale. Sans signal inducteur des crêtes neurales, ni l'un ni l'autre ne se développent correctement. L'ankylose de l'étrier (ankylose stapédovestibulaire) est l'anomalie la plus courante et concerne les deux oreilles.

Malformations du pavillon de l'oreille

Les *malformations du pavillon de l'oreille* sont fréquentes. Il existe des anomalies mineures et des malformations plus importantes (Fig. 19.11). Elles sont gênantes par leur retentissement psychologique mais sont surtout intéressantes du fait de leur association fréquente avec d'autres malformations moins évidentes cliniquement et dont elles constituent un stigmate. Cette association est due en particulier au fait que le pavillon dérive des cellules des crêtes neurales qui contribuent à toute une série d'autres structures dont la face, le crâne et le cœur. Ainsi l'examen de l'oreille sert de référence pour examiner soigneusement un enfant à la recherche d'autres malformations. *Les syndromes chromosomiques les plus fréquents et la plupart de ceux plus rares présentent comme caractéristique des anomalies des oreilles.*

Appendices et cavités pré-auriculaires (Fig. 19.11C, D)

On peut trouver de petits appendices (enchondromes) ou de petites dépressions cutanées (fossettes) ou des fistules situées dans la région pré-auriculaire. Leur présence indique une anomalie du développement des bourgeons principaux (fistules) ou la présence de bourgeons surnuméraires accessoires (enchondromes) du pavillon de l'oreille. Ces anomalies peuvent également être associées à d'autres malformations.

www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

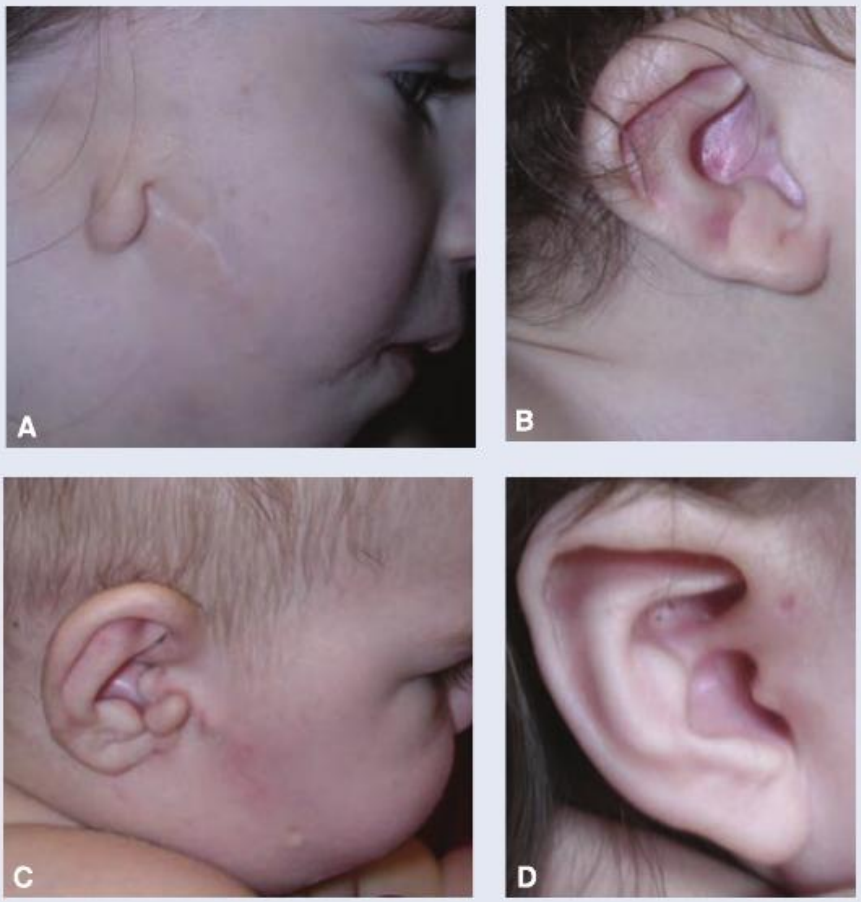


Figure 19.11 / Anomalies de l'oreille externe. **A.** Absence quasi complète (anotie) du pavillon. **B.** Microtie (petite oreille) associée à des anomalies du pavillon. **C.** Pavillon anormal avec appendice pré-auriculaire. Noter la dépression légère et le petit appendice le long de la mandibule. Il s'agit d'un reste du développement du pavillon qui indique la trajectoire de l'oreille en formation, lors de sa migration en position définitive en raison de la croissance de la mandibule. **D.** Fossette pré-auriculaire.

RÉSUMÉ

L'oreille est constituée de trois parties d'origines différentes mais fonctionnant comme un ensemble unique. L'*oreille interne* provient de la *vésicule otique*, qui se détache de l'ectoblaste superficiel à la 4e semaine du développement. Cette vésicule otique se divise en une partie ventrale, qui donne naissance au *saccule* et au *canal cochléaire*, et une partie dorsale, qui donne naissance à l'*utricule*, aux *canaux semi-circulaires* et au *canal endolymphatique* (Fig. 19.3, 19.6 et 19.8). Ces formations épithéliales constitueront le *labyrinthe membraneux*. À l'exception du *canal cochléaire*, à partir duquel se développe l'*organe de Corti*, toutes les structures dérivant du labyrinthe membraneux interviennent dans les fonctions d'équilibration.

L'*oreille moyenne* est constituée de la *caisse du tympan* et de la *trompe d'Eustache*. Elle est tapissée d'un épithélium d'origine entoblastique, provenant de la 1re poche entoblastique. La trompe d'Eustache met en communication la caisse du tympan et le rhinopharynx. Les *osselets*, qui transmettent les vibrations sonores du tympan à la fenêtre ovale, dérivent du 1er (*marteau* et *enclume*) et du 2e (*étrier*) arc branchial (Fig. 19.9).

Le *conduit auditif externe* dérive de la 1re poche ectoblastique ; il est séparé de la caisse du tympan par le tympan. Celui-ci est constitué par une couche épithéliale ectoblastique, une couche intermédiaire mésenchymateuse et une couche entoblastique provenant de la 1re poche entoblastique.

Le *pavillon* de l'oreille provient de six bourgeons mésenchymateux (Fig. 19.10) bordant le 1er et le 2e arc. Les malformations du pavillon de l'oreille sont fréquemment associées à d'autres malformations.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

QUESTIONS PRATIQUES

1 • La placode otique joue un rôle majeur dans la formation de l'oreille interne. Qu'est-ce qu'une placode ? Où la placode otique se forme-t-elle ? À quelle structure de l'oreille interne contribue-t-elle ?

2 • Quelles sont les origines embryologiques de la cavité de l'oreille moyenne, du canal auditif et du tympan ?

3 • Un nouveau-né présente une microtie bilatérale. Doit-on rechercher d'autres malformations ? Quelle famille de cellules peut-elle être en cause quant à l'origine embryologique de la malformation ?

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 20

Œil

CUPULE OPTIQUE ET VÉSICULE CRISTALLINIENNE

Le développement de l'œil devient perceptible au 22e jour du développement embryonnaire, sous forme d'une gouttière peu profonde qui apparaît de chaque côté de la partie antérieure du cerveau en formation (Fig. 20.1). Après la fermeture du tube neural, ces gouttières forment deux évaginations du cerveau antérieur, les *vésicules optiques*, qui parviennent au contact de l'ectoblaste superficiel (Fig. 20.1). La vésicule optique induit la formation du cristallin aux dépens des cellules ectoblastiques. Peu après, la vésicule optique s'invagine pour former une cupule optique à double paroi (Fig. 20.1 et 20.2A). Initialement, les deux feuillets de la cupule optique sont séparés par un espace intrarétinien (Fig. 20.2B) puis cet espace disparaît et les deux feuillets s'accolent (Fig. 20.2D, E). L'invagination ne se limite pas à la partie centrale de la cupule, elle intéresse aussi son bord ventral (Fig. 20.2A), au niveau duquel se forme la fente colobomique. Cette fente permet la pénétration de l'artère hyaloïdienne dans la chambre antérieure de l'œil (Fig. 20.3 et voir Fig. 20.7). Au cours de la 7e semaine, les lèvres de la fente colobomique fusionnent et la cupule optique s'ouvre à son extrémité par un orifice arrondi, la future pupille.

Pendant ce temps, les cellules ectoblastiques superficielles au contact de la vésicule optique s'allongent pour former la placode optique (Fig. 20.1). Puis cette placode s'invagine pour donner la vésicule cristallinienne. Au cours de la 5e semaine, la vésicule cristallinienne perd ses connexions avec l'ectoblaste superficiel et se situe alors au niveau de l'orifice de la cupule optique (Fig. 20.2C-E et 20.3).

RÉTINE, IRIS ET CORPS CILIAIRE

Le développement de la couche externe de la cupule optique est caractérisé par l'apparition, au sein des cellules épithéliales, de petits granules pigmentaires de mélanine. Elle devient alors la *couche pigmentaire* de la rétine (Fig. 20.2D, E et voir Fig. 20.6). Le développement de la *couche neurosensorielle* interne est plus complexe. Les 4/5 postérieurs constituent avec la couche pigmentaire la *rétine visuelle*. En bordure de l'espace rétinien (Fig. 20.3), les cellules se différencient pour donner les photorécepteurs, *cônes* et *bâtonnets* (Fig. 20.4). Les bâtonnets sont plus nombreux (120 millions) et plus sensibles que les cônes (6 à 7 millions) mais ne détectent pas les couleurs comme les cônes. Sur la face profonde de la couche réceptrice neurosensorielle se trouve la zone du manteau qui, comme au niveau du cerveau, donne naissance à des neurones et à des cellules de soutien. Elle se différencie en deux *couches granulaires externe* et *interne* [1] et une *couche de neurones ganglionnaires* (Fig. 20.4). À la surface du manteau se trouve la zone du voile marginal, qui contient les axones des cellules nerveuses des couches sous-jacentes. Ces fibres convergent vers le pédicule optique, qui va progressivement se transformer en nerf optique (Fig. 20.3). Ainsi, les

1. NdT : la couche granulaire interne est faite de cellules bipolaires intermédiaires entre les cellules à cônes ou bâtonnets (dont les noyaux constituent la couche granulaire externe) et les cellules ganglionnaires.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |
Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |
| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

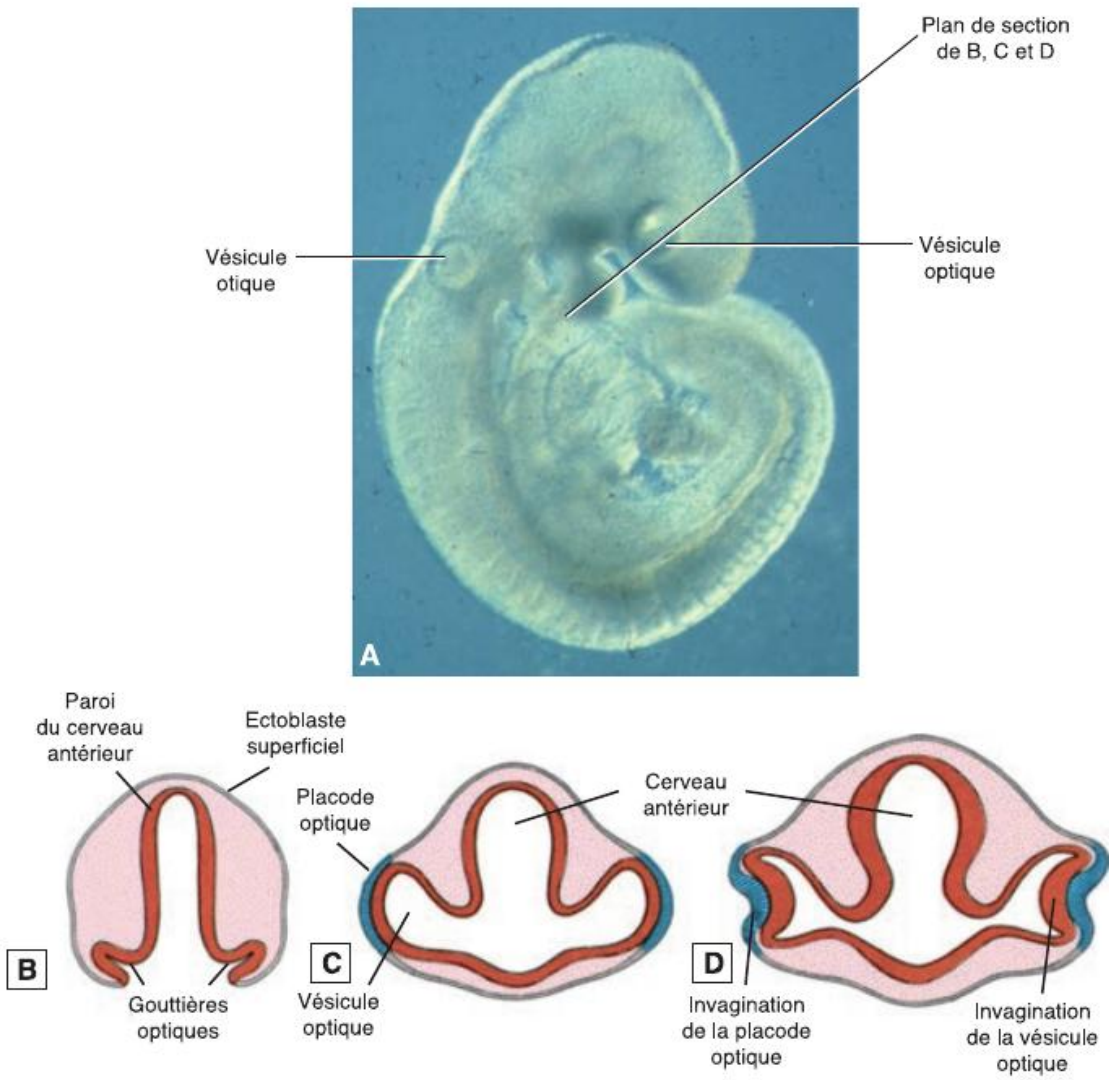


Figure 20.1 / A. Embryon de 4 semaines montrant les vésicules otique et optique. **B.** Coupe transversale passant par le cerveau antérieur d'un embryon de 22 jours (environ 14 somites) montrant les gouttières optiques. **C.** Coupe transversale passant par le cerveau antérieur d'un embryon de 4 semaines, montrant les vésicules optiques au contact de l'ectoblaste superficiel. Remarquer le léger épaississement de l'ectoblaste (placode optique). **D.** Coupe transversale passant par le cerveau antérieur d'un embryon de 5 mm, montrant l'invagination de la vésicule optique et la placode optique.

signaux lumineux traversent les diverses couches de la rétine avant d'atteindre la zone des cônes et des bâtonnets.

Dans son 1/5 antérieur, la couche interne de la *cupule optique*, ou *rétine aveugle*, subit peu de modifications et reste unistratifiée. Elle donne avec la couche pigmentaire, la *rétine irienne*, au niveau du feuillet postérieur de l'iris, et la *rétine ciliaire*, qui participe à la formation du *corps ciliaire* (Fig. 20.5 et 20.6).

Pendant ce temps, la région située entre la cupule optique et l'ectoblaste se remplit d'un mésenchyme lâche (Fig. 20.2C et 20.6), dans lequel vont se former les muscles *constricteur (sphincter) et dilatateur de la pupille* (Fig. 20.5). Ces fibres musculaires se développent à partir de l'ectoblaste adjacent à la cupule optique. Chez l'adulte, l'iris est constitué par la couche pigmentaire externe de la cupule optique, par la couche interne non pigmentée, ainsi que par une couche de tissu conjonctif richement vascularisé qui contient les muscles de l'iris (Fig. 20.5).

La *rétine ciliaire* est facilement reconnaissable grâce à ses replis nettement individualisés

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

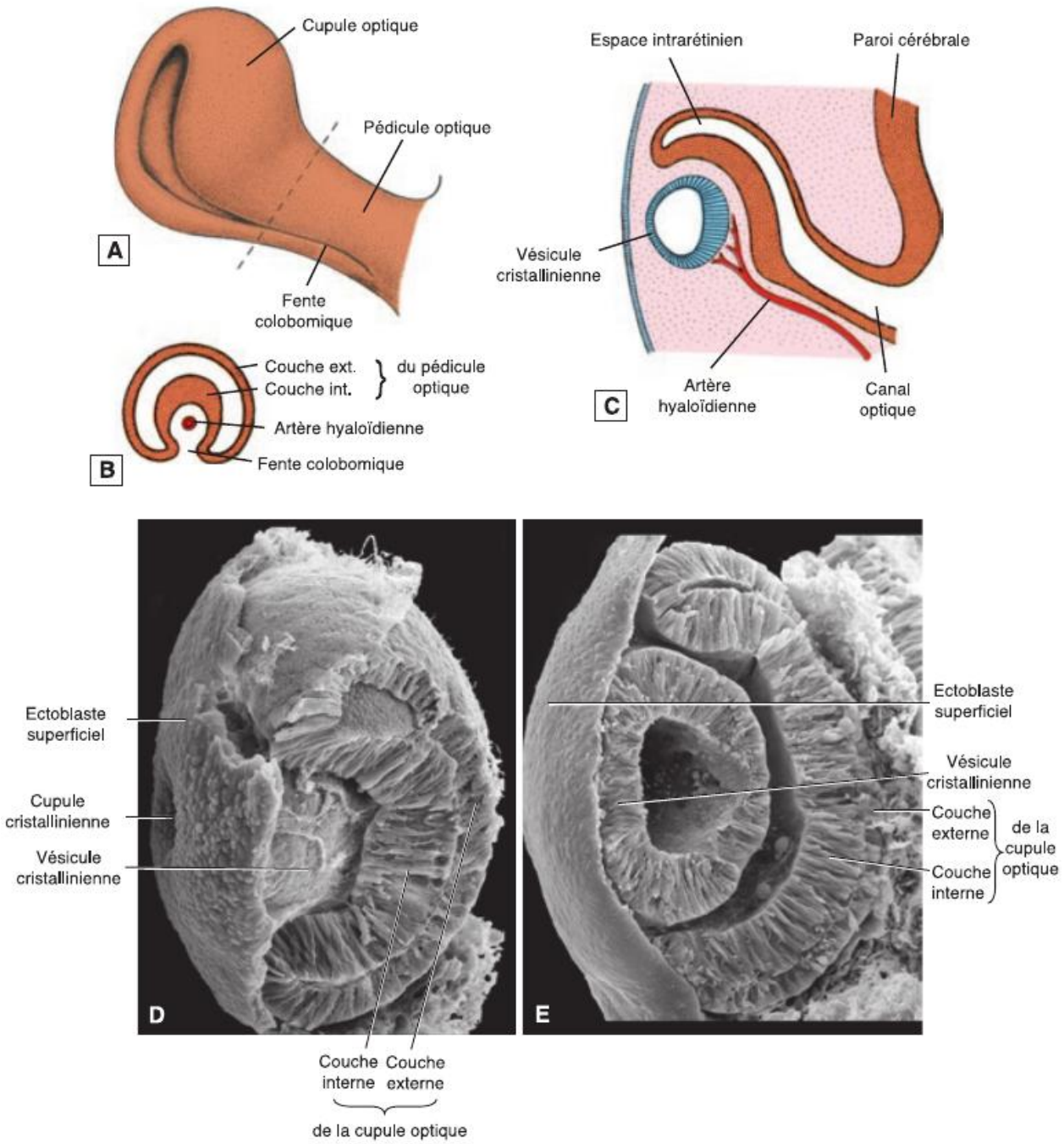


Figure 20.2 / A. Vue ventrolatérale de la cupule optique et du pédicule optique chez un embryon de 6 semaines. La fente colobomique, située à la face inférieure du pédicule optique, s'amincit progressivement. **B.** Coupe transversale du pédicule optique au niveau indiqué en **A**, montrant l'artère hyaloïdienne dans la fente colobomique. **C.** Coupe passant par la vésicule cristallinienne, la cupule optique et le pédicule optique dans le plan de la fente colobomique. **D.** Microphotographie au microscope électronique à balayage de l'œil à la 6e semaine du développement. La vésicule cristallinienne ne s'est pas encore complètement détachée de l'ectoblaste. Les deux couches de la cupule optique sont apparues. **E.** Microphotographie au microscope électronique à balayage de l'œil à 6 semaines et demie. Le cristallin est entièrement détaché de l'ectoblaste et les fibres cristalliniennes vont bientôt apparaître.

(Fig. 20.5B et 20.6). Extérieurement, elle est recouverte d'une couche de mésenchyme qui va constituer le *muscle ciliaire* ; intérieurement, elle est rattachée au cristallin par un réseau de fibres élastiques qui va former le *ligament suspenseur* du cristallin (Fig. 20.6). La contraction du muscle ciliaire modifie la tension du ligament et règle la convergence du cristallin.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

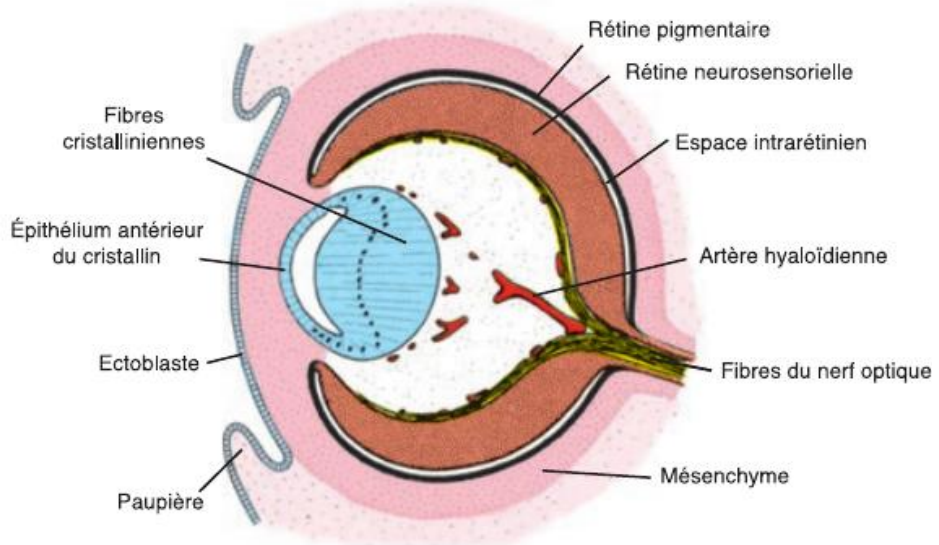


Figure 20.3 / Coupe antéropostérieure d'un globe oculaire d'embryon de 7 semaines. Le globe oculaire primitif est totalement entouré de mésenchyme. Les fibres de la rétine neurosensorielle convergent vers le nerf optique.

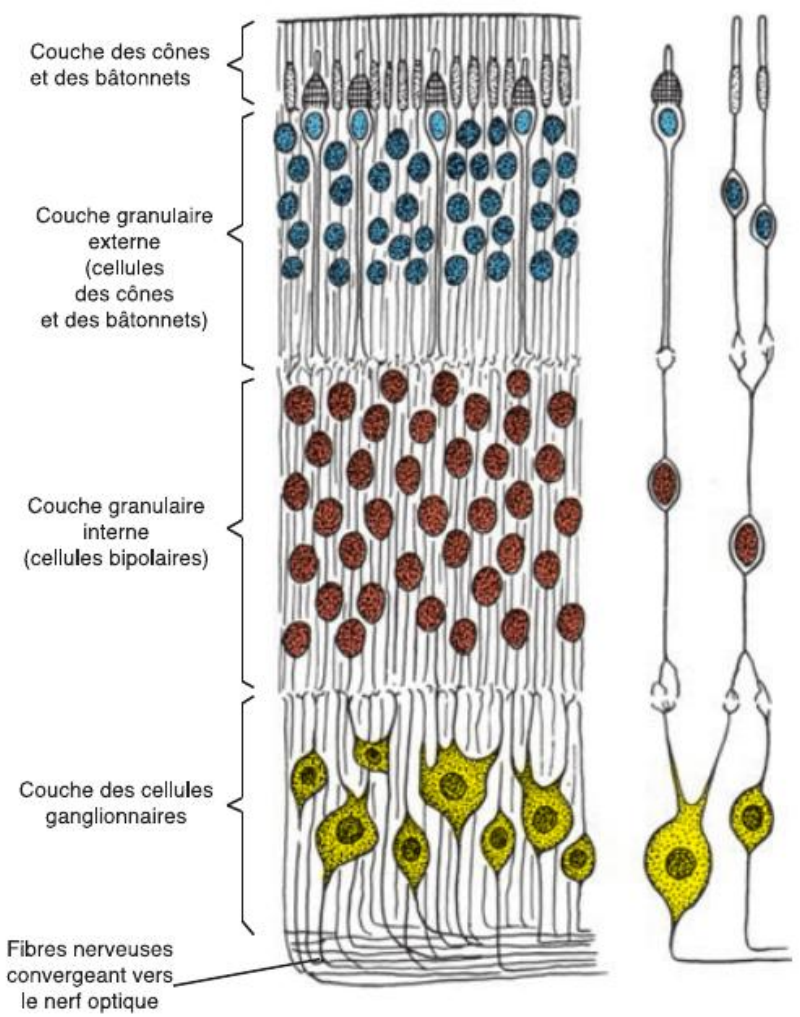


Figure 20.4 / Représentation schématique des différentes couches de la rétine neurosensorielle chez un fœtus d'environ 25 semaines.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

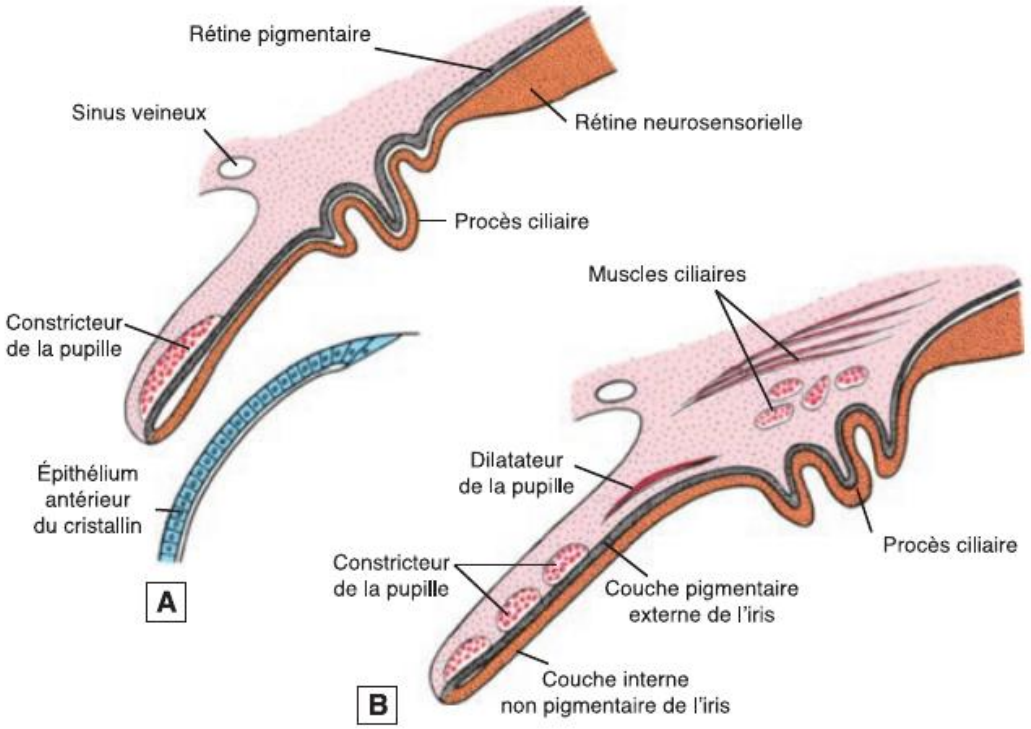


Figure 20.5 / Développement de l'iris et du corps ciliaire. Les bords de la cupule optique sont recouverts par du mésenchyme, dans lequel se développent les muscles constricteur et dilatateur de la pupille à partir de l'ectoblaste.

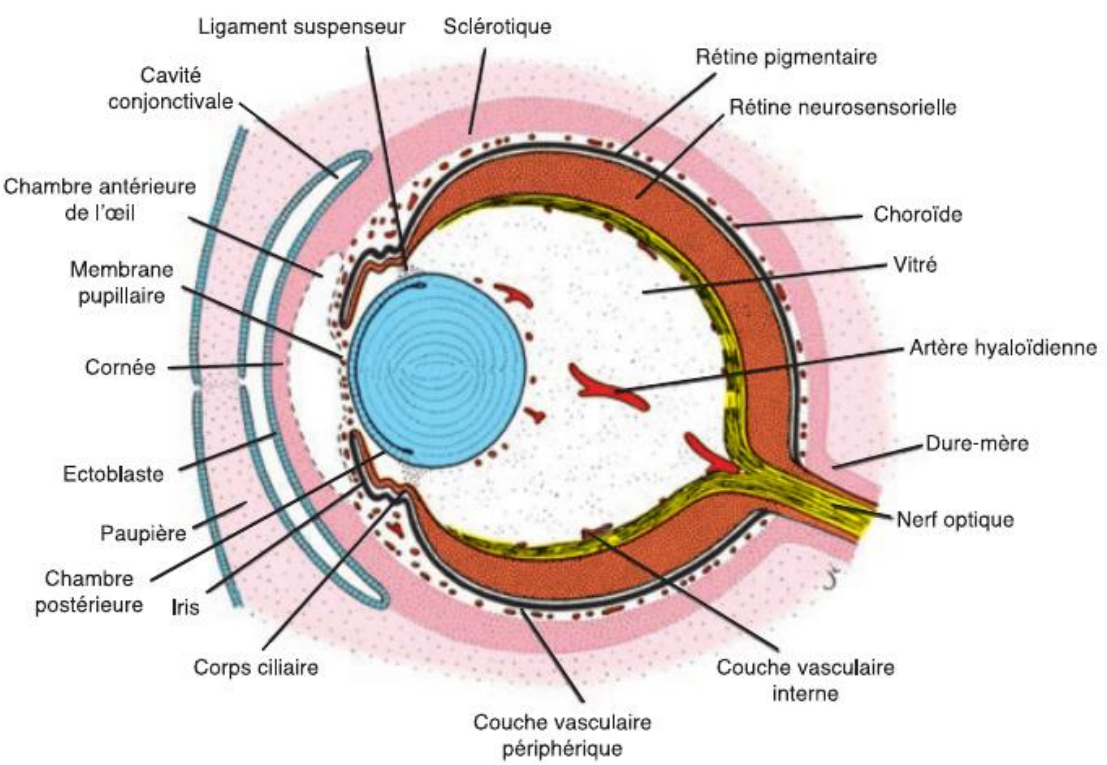


Figure 20.6 / Coupe antéropostérieure d'un globe oculaire d'embryon de 15 semaines. Remarquer la chambre antérieure de l'œil, la membrane pupillaire, les couches vasculaires interne et externe et la couche fibreuse externe (sclérotique et choroïde).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CRISTALLIN

Peu après la formation de la vésicule cristallinienne (Fig. 20.2C), les cellules de la paroi postérieure de la vésicule s'allongent en direction antérieure et forment de longues fibres qui vont progressivement remplir la lumière de la vésicule (Fig. 20.3). Vers la fin de la 7e semaine, ces *fibres cristalliniennes primaires* atteignent l'épithélium de la paroi antérieure de la vésicule cristallinienne. La croissance du cristallin n'est pas terminée à ce stade, de nouvelles fibres (secondaires) continueront à s'ajouter au noyau central.

CHOROÏDE, SCLÉROTIQUE ET CORNÉE

À la fin de la 5e semaine, après la formation de la cupule optique et de la vésicule cristallinienne, le globe oculaire primitif est totalement entouré par un mésenchyme lâche (Fig. 20.3). Ce tissu se différencie bientôt en une couche interne, comparable à la pie-mère, et une couche externe, comparable à la dure-mère. La couche interne constituera une couche pigmentée hautement vascularisée, que l'on appelle la *choroïde* ; la couche externe donnera la sclérotique, qui se prolongera par la dure-mère entourant le nerf optique (Fig. 20.6).

À la face antérieure de l'œil, la différenciation des couches mésenchymateuses est différente. Les cellules s'y disposent de manière telle qu'un espace, la *chambre antérieure* de l'œil se forme par vacuolisation et divise le mésenchyme en une mince couche interne, située immédiatement en avant du cristallin et de l'iris, la *membrane pupillaire*, et une couche externe épaisse, qui se continue par la *sclérotique* et la *cornée* (Fig. 20.6). La chambre antérieure de l'œil est elle-même tapissée d'une assise de cellules mésenchymateuses aplaties. Ainsi, la cornée est constituée par, de dehors en dedans : une couche épithéliale d'origine ectoblastique reposant sur une lame basale, une couche de tissu conjonctif épaisse, qui se continue avec la sclérotique et qui deviendra transparente, et une couche de cellules endothéliformes qui tapisse la chambre antérieure de l'œil. La membrane pupillaire, située en avant du cristallin, est appelée normalement à disparaître complètement. La *chambre postérieure* est délimitée par l'iris en avant et le cristallin et le corps ciliaire en arrière. Chambre antérieure et chambre postérieure communiquent entre elles à travers la pupille et sont remplies d'*humeur aqueuse* produite par les procès ciliaires du corps ciliaire. L'humeur aqueuse circule de la chambre postérieure à la chambre antérieure fournissant des nutriments à la cornée avasculaire et au cristallin. Depuis la chambre antérieure, le liquide passe par le *sinus veineux scléral* (canal de Schlemm) à l'angle iridocornéen où il est résorbé dans le courant vasculaire. Le blocage de la circulation de l'humeur aqueuse au niveau du canal de Schlemm est une des causes du *glaucome*.

VITRÉ

Le mésenchyme ne se borne pas à entourer l'ébauche du globe oculaire, il pénètre également à l'intérieur de la cupule optique par la fente colobomique. Là, il participe à la formation des vaisseaux hyaloïdiens qui pendant la vie intra-utérine, irriguent le cristallin et constituent la zone vasculaire située au niveau de la face interne de la rétine (Fig. 20.6). De plus, il forme un délicat réseau de fibres entre le cristallin et la rétine. Ultérieurement, les espaces interstitiels de ce réseau se rempliront d'une substance gélatineuse transparente, le *vitré* (Fig. 20.6). À cet endroit, les vaisseaux hyaloïdiens s'oblitèrent et disparaissent au cours de la vie fœtale, laissant comme vestige le canal hyaloïdien.

NERF OPTIQUE

La cupule optique est reliée au cerveau par le pédicule optique, qui présente à sa face ventrale un sillon, la *fente colobomique* (Fig. 20.2 et 20.3). On trouve dans ce sillon les vaisseaux hyaloïdiens. Les fibres nerveuses de la rétine qui se rendent au cerveau sont situées au niveau de la paroi interne de ce pédicule (Fig. 20.7). À la 7e semaine, la fente colobomique se ferme et il se constitue ainsi un étroit canal à l'intérieur du pédicule optique (Fig. 20.7B). Ultérieurement, en raison de l'augmentation du nombre de fibres nerveuses, les parois interne et externe du pédicule s'accolent (Fig. 20.7C). Les cellules de la paroi interne fournissent un réseau de cellules gliales qui serviront de support aux fibres du nerf optique.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

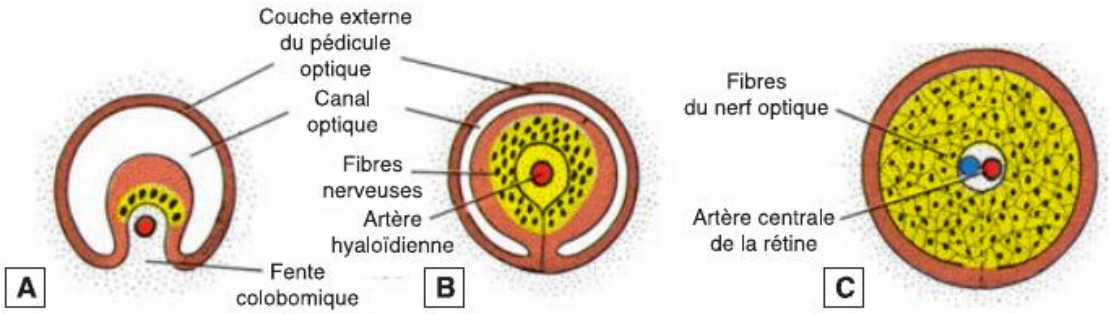


Figure 20.7 / Schémas montrant la transformation du pédicule optique en nerf optique. **A.** À 6 semaines (9 mm). **B.** À 7 semaines (15 mm). **C.** À 9 semaines. Remarquer l'artère centrale de la rétine dans l'axe du nerf.

Ainsi, le pédicule optique se transforme en *nerf optique*. Il contient en son centre l'artère hyaloïdienne, que l'on appellera plus tard *artère centrale de la rétine*. Extérieurement, le nerf optique est entouré de prolongements de la choroïde et de la sclérotique, qui constituent ses gaines *arachnoïdienne* et *durale*.

RÉGULATION MOLÉCULAIRE DU DÉVELOPPEMENT DE L'ŒIL

PAX6 est un gène clé de la régulation du développement oculaire. C'est un membre de la famille *PAX* des facteurs de transcription. Il contient deux motifs appariés de liaison à l'ADN, l'un de type homéodomaine classique et l'autre dit *paired box*. Initialement, ce facteur de transcription est exprimé sur la ligne médiane dans une zone située dans le bourrelet neural antérieur de la plaque neurale au tout début de la neurulation (Fig. 20.8A, B, voir aussi Fig. 18.32). À ce stade, il y a un champ oculaire présomptif unique sur la ligne médiane qui se scindera plus tard pour donner les deux ébauches oculaires (Fig. 20.8B). Le signal pour la scission est *SHH (Sonic hedgehog)* exprimé dans la plaque préchordale. L'expression de *SHH* stimule l'expression de *PAX2* dans la partie médiane de ce champ oculaire présomptif unique et y inhibe l'expression de *PAX6* (Fig. 20.8C). Plus tard, cette répartition est maintenue de telle sorte que *PAX2* est exprimé dans le pédicule optique et *PAX6* dans la cupule optique ainsi que dans l'ectoblaste superficiel qui la recouvre et qui sera à l'origine du cristallin. Il semble en réalité que *PAX6* ne joue pas un rôle déterminant dans la formation de la cupule optique. En fait, ce développement est régulé par des signaux interactifs échangés entre la vésicule optique, le mésoblaste environnant et l'ectoblaste superficiel qui le recouvre dans la région où se formera le cristallin (Fig. 20.9). Ainsi, les FGF (facteurs de croissance fibroblastique) issus de l'ectoblaste superficiel induisent la différenciation de la couche interne de la rétine (couche neurosensorielle), tandis que le TGF-ß sécrété par le mésenchyme environnant, provoque la formation de la rétine pigmentaire (couche externe). Sous ces influences, les facteurs de transcription *MITF* et *CHX10* sont exprimés et dirigent respectivement la différenciation de la couche pigmentaire et de la couche neurosensorielle (Fig. 20.9). Ainsi, l'ectoblaste cristallinien est essentiel à la formation de la cupule optique elle-même, de telle sorte qu'en l'absence de la placode cristallinienne, l'invagination de la cupule optique ne se produit pas.

La différenciation du cristallin dépend de *PAX6*, bien que ce gène ne soit pas à l'origine de l'activité inductrice de la vésicule optique. En fait, *PAX6* est exprimé au niveau de l'ectoblaste superficiel pour réguler le développement du cristallin (Fig. 20.9C). Cette expression stimule l'expression de *SOX2* et assure aussi l'expression de *PAX6* dans l'ébauche ectoblastique du futur cristallin. La vésicule optique exprime BMP4, qui stimule aussi et maintient l'expression de *SOX2* ainsi que l'expression d'un autre facteur de transcription, *LMAF* (Fig. 20.9C). Puis *PAX6 stimule* l'expression de deux autres gènes à homéobox *SIX3* et *PROX1*.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

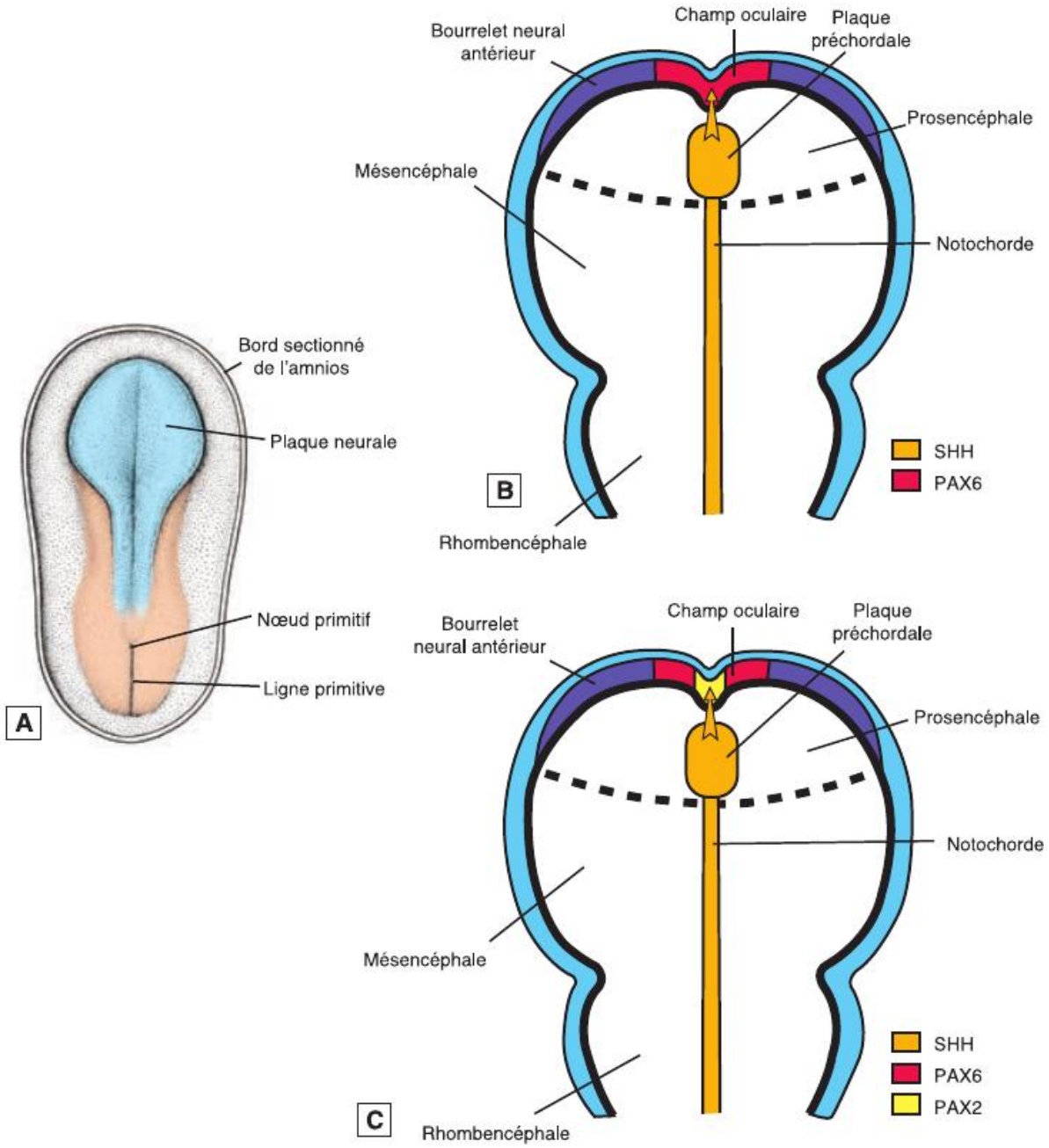


Figure 20.8 / Stades initiaux du développement oculaire à 3 semaines de gestation. **A.** Vue dorsale de la région antérieure de la plaque neurale chez un embryon présomitique de 3 semaines (zone bleue). **B et C.** Schéma de la zone identifiée en **A** montrant les stades initiaux du développement de l'œil. Le facteur de transcription *PAX6* est le gène maître organisateur du développement oculaire et il est initialement exprimé dans une zone en bande constituant le champ oculaire présomptif situé en position médiale dans le bourrelet neural antérieur (voir aussi Fig. 18.32) (**B**). *Sonic hedgehog* (SHH), sécrété par la plaque préchordale, inhibe l'expression de *PAX6* sur la ligne médiane et stimule l'expression de *PAX2* dans la même région. **C.** *PAX2* régule ensuite la différenciation du pédicule optique, tandis que *PAX6* continue à réguler latéralement l'organogenèse de l'œil.

L'expression combinée de *PAX6*, *SOX2* et *LMAF* initie l'expression des gènes responsables de la formation de la cristalline (protéine constitutive du cristallin lui donnant sa transparence caractéristique), dont *PROX1*. *SIX3* agit aussi comme un régulateur de la production de cristalline en inhibant son gène. *PAX6*, agissant par l'intermédiaire de *FOX3*, régule aussi la prolifération cellulaire dans le cristallin.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

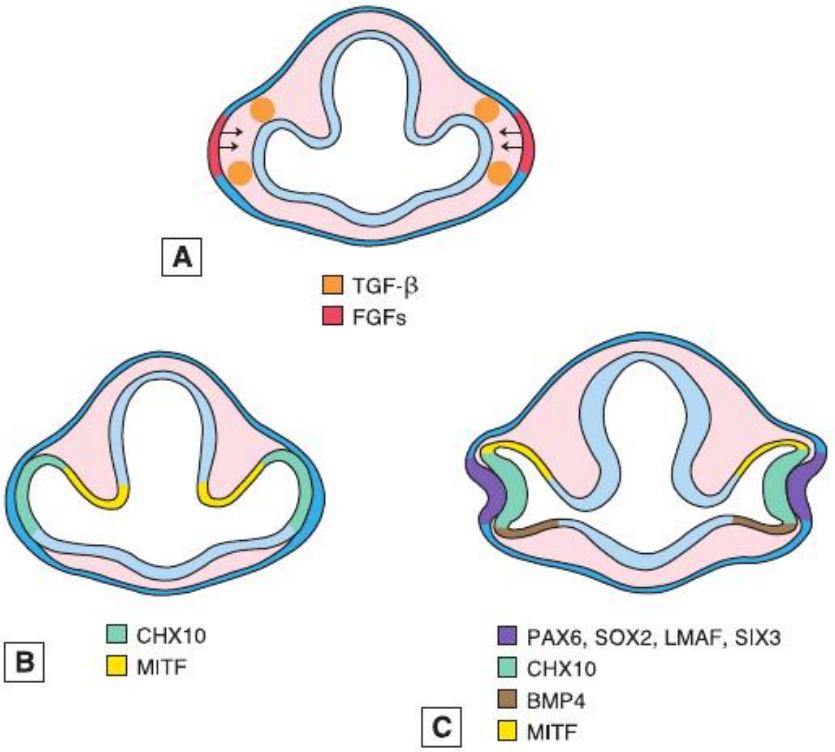


Figure 20.9 / Régulation moléculaire des interactions épithéliomésenchymateuses responsables du développement de l'œil. **A.** Une fois le champ oculaire présomptif établi par *PAX6*, les FGF (facteurs de croissance fibroblastiques) sécrétés par l'ectoblaste superficiel de la région recouvrant la vésicule optique et où se formera le cristallin, induisent la différenciation de la rétine neurosensorielle, tandis que les membres de la famille du TGF-β, sécrétés par le mésenchyme environnant, induisent la différenciation de la couche pigmentaire de la rétine. Ces signaux externes entraînent la régionalisation des couches interne et externe de la cupule optique et stimulent en aval une cascade de gènes, dont *CHX10* et *MITF* qui, eux-mêmes, régulent la différenciation de ces structures. **B et C.** En plus de son rôle dans la détermination des champs oculaires, *PAX6* régule la différenciation du cristallin. Ainsi, il stimule l'expression de *SOX2* dans le futur cristallin, tandis que BMP4, sécrétée par la vésicule optique, stimule l'expression du facteur de transcription *LMAF*. Une fois ce gène activé, *PAX6* induit l'expression des gènes *SIX3* et *PROX1*. L'expression combinée de *PAX6*, *SOX2*, *LMAF* et *PROX1* conduit à la production de la cristalline. *SIX3* contribue à la régulation de ce processus en inhibant l'expression du gène de la cristalline.

Applications cliniques

Malformations oculaires

Colobome irien

Cette malformation survient lorsque la fermeture de la fente colobomique ne se produit pas. Normalement, la fente colobomique se ferme au cours de la 7e semaine du développement (Fig. 20.7). En son absence, une fente persiste. Cette fente anormale est habituellement limitée à la région de l'iris : c'est le *colobome irien* (Fig. 20.10A). Elle peut s'étendre au corps ciliaire, à la rétine, à la choroïde et au nerf optique. La malformation est fréquemment associée à d'autres malformations oculaires. On peut également voir des *colobomes des paupières*. Des mutations de *PAX2* ont été découvertes dans des colobomes du nerf optique et pourraient jouer un rôle dans d'autres colobomes. Des malformations rénales sont aussi observées après mutation de *PAX2* dans le *syndrome rein-colobome* (voir chapitre 16).

Persistance de la membrane pupillaire

La *membrane pupillaire* peut persister au lieu d'être résorbée durant la formation de la chambre antérieure (Fig. 20.10B).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

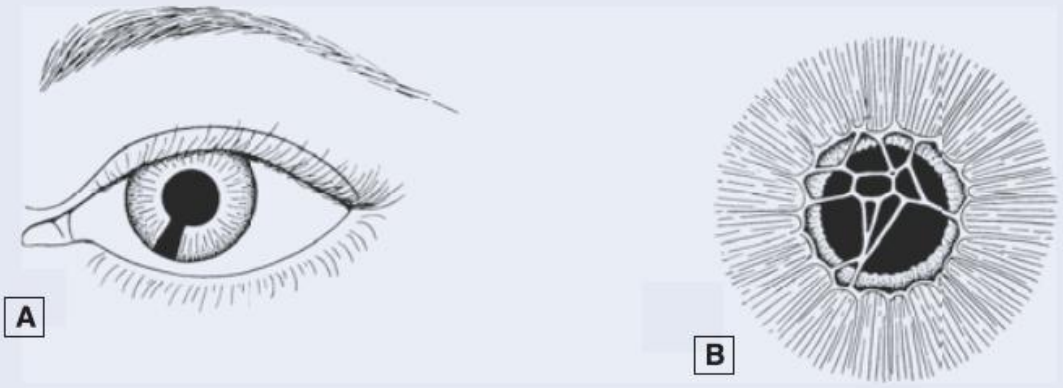


Figure 20.10 / **A.** Colobome irien. **B.** Persistance de la membrane pupillaire.

Cataracte congénitale

Elle est due à l'opacification du cristallin au cours de la vie intra-utérine. Cette anomalie est habituellement d'origine génétique. Elle peut aussi être causée par des facteurs comme la survenue d'une rubéole maternelle entre la 4e et la 7e semaine de la grossesse. Si la mère est contaminée après la 7e semaine, le cristallin est épargné mais l'enfant peut présenter une surdité par dysgénésie cochléaire. La rubéole congénitale peut être éradiquée par une campagne de prévention et de vaccination systématique.

Persistance de l'artère hyaloïdienne

L'*artère hyaloïdienne* peut persister sous forme d'un cordon ou d'un kyste, mais normalement la partie distale de ce vaisseau dégénère laissant la partie proximale former l'artère centrale de la rétine.

Microphtalmie

C'est une diminution du volume global de l'œil : le globe oculaire peut être réduit aux deux tiers de son volume normal. Cette malformation est habituellement accompagnée d'autres anomalies oculaires. La microphtalmie peut résulter d'infections intra-utérines comme la toxoplasmose et les infections à cytomégalovirus.

Anophtalmie

C'est l'absence de globe oculaire. Il n'en existe que des traces à l'examen histologique. Cette malformation s'accompagne habituellement de malformations craniocérébrales sévères.

Aphaquie et aniridie

L'absence congénitale du cristallin (*aphaquie*) ou de l'iris (*aniridie*) (Fig. 20.11) est une anomalie rare que l'on rapporte à une perturbation de l'induction de ces ébauches. Des mutations de *PAX6* provoquent une aniridie et peuvent aussi conduire à une anophtalmie ou à une microphtalmie.

Figure 20.11 / Aniridie (absence d'iris) qui peut être due à une mutation de *PAX6*.

Cyclopie et synophtalmie

La *cyclopie* (œil unique) et la *synophtalmie* (fusion des deux globes oculaires) (Fig. 20.12) correspondent à un ensemble d'anomalies dans lesquelles les ébauches oculaires sont partiellement ou complètement fusionnées. Elles sont dues à une absence de développement des structures de la ligne médiane au 20e-21e jour ou plus tard, résultant d'un arrêt du développement du cerveau antérieur et du bourgeon frontal. Cette malformation est toujours associée pour cette raison à des malformations majeures de type *holoprosencéphalie* (fusion des hémisphères cérébraux). L'holoprosencéphalie peut être provoquée par des anomalies de l'expression de *SHH* (mutations, troubles du métabolisme du cholestérol), l'alcool, le diabète maternel (voir chapitre 18).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 20.12 / Synophtalmie : fusion des globes oculaires due à l'absence de développement des structures de la ligne médiane qui empêche la séparation des deux ébauches oculaires. Ces enfants ont des malformations sévères du cerveau en particulier une holoprosencéphalie (voir chapitre 18).

RÉSUMÉ

Les yeux se développent à partir des *vésicules optiques*, qui apparaissent de part et d'autre du cerveau antérieur à la fin de la 4e semaine du développement (Fig. 20.1). Les *vésicules optiques*, évaginations du cerveau, viennent au contact de l'ectoblaste superficiel et induisent les modifications nécessaires à la formation du *cristallin*. Lorsque la vésicule optique commence à s'invaginer pour former les couches pigmentaire et neurosensorielle de la rétine, la placode optique s'invagine et devient la vésicule cristallinienne. La *fente colobomique* est un sillon situé à la partie inférieure de la vésicule optique, où passe l'*artère hyaloïdienne* (*future artère centrale de la rétine*), qui pénètre dans le globe oculaire (Fig. 20.3), et les fibres nerveuses oculaires, qui constituent les voies optiques qui se rendent au cerveau. La cornée est formée par, de dehors en dedans : une couche ectoblastique superficielle, un stroma en continuité avec la sclérotique, et une couche épithéliale endothéliforme tapissant la chambre antérieure (Fig. 20.6).

PAX6, le gène clé du développement de l'œil, est exprimé dans le champ oculaire présomptif unique situé sur la ligne médiane au stade plaque neurale. Cette aire est scindée en deux ébauches optiques primordiales par *SHH*, qui stimule l'expression de *PAX2* dans les pédicules optiques, tout en réprimant *PAX6*, restreignant cette expression du gène à la cupule optique et au cristallin. Les interactions épithéliomésenchymateuses entre l'ectoblaste du futur cristallin, la vésicule optique et le mésenchyme environnant régulent ensuite la différenciation du cristallin et de la cupule optique (Fig. 20.8 et 20.9).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

QUESTIONS PRATIQUES

1 ● Un nouveau-né est atteint d'aphaquie unilatérale (absence de cristallin). Quelle est l'origine embryologique de cette malformation ?

2 ● Lors de l'interrogatoire d'une jeune femme à la 10e semaine d'une grossesse, le gynécologue constate qu'elle a pu contracter la rubéole entre la 4e et la 8e semaine. Quelles malformations sont à redouter ?

3 ● À l'examen clinique d'un nouveau-né, on constate des deux côtés une fente au pôle inférieur de l'iris. Quelle est l'origine embryologique de cette malformation ? Peut-elle toucher d'autres structures ?

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

CHAPITRE 21

Téguments et phanères

PEAU

La peau, l'organe le plus étendu de l'organisme a une double origine : la couche superficielle, l'*épiderme*, se développe à partir de l'ectoblaste superficiel, et la couche profonde, le *derme*, provient du mésenchyme sous-jacent.

● Épiderme

À l'origine, la surface du corps de l'embryon est recouverte d'une seule couche de cellules ectoblastiques (Fig. 21.1A). Au début du 2e mois, les cellules de cet épithélium se divisent et une couche de cellules aplaties, le *périderme*, se constitue en surface (Fig. 21.1B). La couche basale continue à proliférer pour donner une 3e couche, la couche intermédiaire (Fig. 21.1C). À la fin du 4e mois, l'épiderme acquiert son organisation de base définitive et comprend alors quatre couches (Fig. 21.1D) :

- la *couche basale*, source des cellules de renouvellement : c'est la *couche germinative*. Cette couche formera des crêtes et des sillons que remplit le mésoblaste sous-jacent : ces crêtes et ces sillons sont responsables des empreintes digitales ;
- la *couche de Malpighi (spinocellulaire)*, épaisse, constituée de grandes cellules polyédriques réunies entre elles par des tonofibrilles ;
- la *couche granuleuse*, dont les cellules contiennent de fins granules de kératohyaline ;
- la *couche cornée*, qui forme la couche squameuse, résistante, superficielle, de l'épiderme.

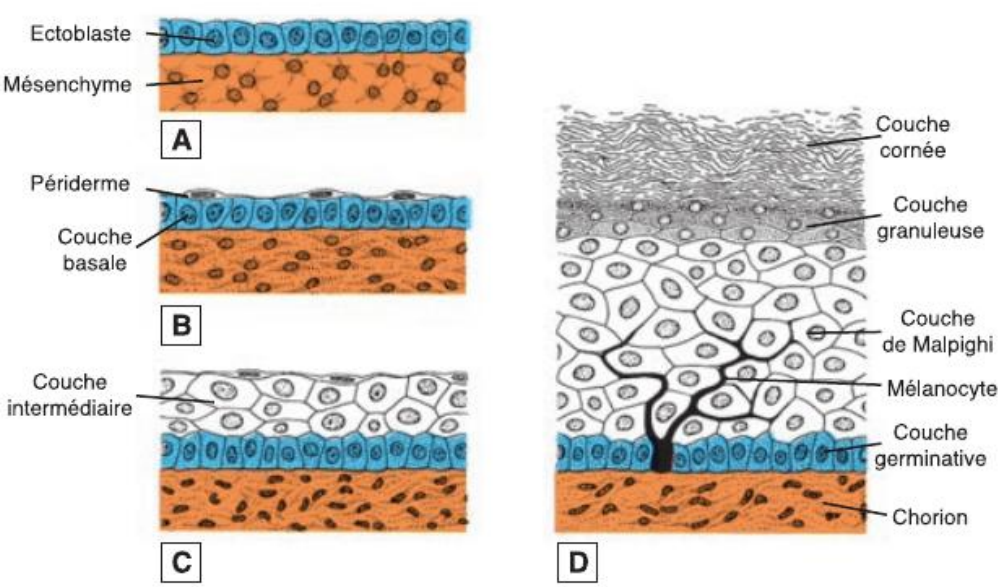


Figure 21.1 / Schéma montrant la formation de la peau à différents stades. **A.** À 5 semaines. **B.** À 7 semaines. **C.** À 4 mois. **D.** À la naissance.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Elle est constituée de plusieurs couches de cellules mortes, associées de manière compacte et riches en kératine.

Les cellules aplaties du périderme s'éliminent habituellement pendant la deuxième partie de la vie intra-utérine, et peuvent être retrouvées dans le liquide amniotique. Pendant les 3 premiers mois du développement, l'épiderme est envahi par des cellules provenant des *crêtes neurales*, les *mélanocytes*. Ces cellules élaborent de la mélanine dans les mélanosomes. Ces mélanosomes sont transportés dans les prolongements dendritiques des mélanocytes, puis transmis aux kératinocytes de l'épiderme et des bulbes pileux. Ces cellules seront ainsi responsables de la pigmentation de la peau et des poils.

Applications cliniques

Anomalies de pigmentation

De nombreuses anomalies de pigmentation de la peau et des phanères résultent d'une anomalie du développement, de la fonction ou de la survie des mélanocytes. C'est le cas du *piébaldisme* isolé (mèches dépigmentées dans les cheveux) et du *syndrome de Waardenburg* qui associe, entre autres, des zones dépigmentées au niveau de la peau et des cheveux. Il y a différentes formes de syndrome de Waardenburg, qui partagent certaines caractéristiques communes, telles que la présence de cheveux blancs (généralement un épi), une hétérochromie de l'iris, des zones cutanées dépigmentées et une surdité. Ces formes sont liées à une anomalie de migration ou de prolifération des cellules des crêtes neurales (l'absence de mélanocytes dérivés de ces cellules dans la strie vasculaire de la cochlée explique la surdité observée dans ce syndrome). Certaines de ces formes sont dues à des mutations du gène *PAX3* (syndrome de Waardenburg de type 1 et de type 3).

Les anomalies des fonctions des mélanocytes incluent les différentes formes d'*albinisme* caractérisées par une pigmentation très réduite ou absente de la peau, des phanères et des yeux. Ces cas sont définis comme *albinisme oculocutané*. Dans la plupart des cas, des anomalies de synthèse ou de métabolisme de la mélanine sont responsables de cette pathologie.

Le *vitiligo* (taches dépigmentées sur la peau et la muqueuse buccale) résulte d'une perte de mélanocytes due à un mécanisme auto-immun. Il y a une perte de mélanine dans les territoires touchés. Le vitiligo est souvent associé à d'autres maladies auto-immunes (de la thyroïde en particulier).

Empreintes digitales

Les stries de l'épiderme, qui dessinent des marques caractéristiques à la surface de la pulpe des doigts, de la paume des mains et de la plante des pieds, sont déterminées génétiquement. Elles sont à la base de nombreuses études de génétique médicale et de criminologie : ce sont les *empreintes digitales* ou *dermatoglyphes*. Chez l'enfant, l'analyse des plis palmaires des mains et des doigts peuvent contribuer au diagnostic de certaines anomalies chromosomiques.

Derme

Le *derme* provient du mésenchyme qui a trois origines :

- le mésoblaste latéral qui fournit le derme des membres, de l'abdomen et du thorax ;
- le mésoblaste para-axial qui fournit le derme du dos ;
- les crêtes neurales qui fournissent le derme de la face et du cou.

Il se différencie au cours des 3^{e} et 4^{e} mois en un tissu conjonctif contenant des fibres élastiques et collagènes (Fig. 21.1D), le *chorion*, qui forme de nombreuses expansions papillaires irrégulières, les *papilles dermiques*, au contact de l'épiderme. Ces papilles contiennent habituellement un petit capillaire ou un corpuscule du tact. La couche profonde du derme, ou *hypoderme*, est caractérisée par la présence de grandes quantités de tissu adipeux.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

À la naissance, la peau est recouverte d'un enduit blanchâtre, le *vernix caseosa*, constitué de sécrétions sébacées, de cellules épidermiques dégénérées et de poils. On pense qu'il protège la peau contre la macération au contact du liquide amniotique.

Applications cliniques

Kératinisation de la peau

L'*ichtyose* est une anomalie caractérisée par un excès de kératinisation. C'est un ensemble d'affections héréditaires, habituellement autosomiques récessives. L'ichtyose peut être aussi liée à l'X. La peau a un aspect écailleux. Dans les formes sévères, elle réalise le « fœtus arlequin » (Fig. 21.2).

Figure 21.2 / Photographie d'une forme grave d'ichtyose, réalisant le « fœtus arlequin ». L'épaississement considérable de la couche de kératine conduit à la formation de plaques épaisses qui craquent pour former des fissures.

POILS

Les poils apparaissent sous forme de proliférations épidermiques pleines à partir de la couche germinative, qui pénètrent dans le derme sous-jacent (Fig. 21.3A). Le bourgeon pileux s'invagine à son extrémité, formant une cavité qui se remplit rapidement de mésoblaste avec des capillaires et des terminaisons nerveuses constituant la papille ou *bulbe pileux* (Fig. 21.3B, C). Les cellules situées au centre de l'ébauche du poil deviennent fusiformes et se kératinisent. Elles forment la *hampe du poil*, tandis que les cellules périphériques deviennent cubiques et donnent naissance à la paroi épidermique du *follicule pileux* (Fig. 21.3B, C).

La *partie dermique du follicule pileux* est formée à partir du mésenchyme qui l'entoure. Un petit muscle, qui provient également du mésenchyme, est associé habituellement à la paroi dermique du follicule pileux. C'est le *muscle arrecteur du poil*. Par prolifération continue des cellules épithéliales situées à la base de la hampe, le poil pousse et fait son apparition à la surface. Les premiers poils apparaissent à la fin du 3e mois dans les régions des sourcils et de la lèvre supérieure. Ces poils, qui constituent le *lanugo*, ou duvet, tomberont vers la naissance et seront remplacés plus tard par des poils de diamètre plus important formés par de nouveaux follicules pileux.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

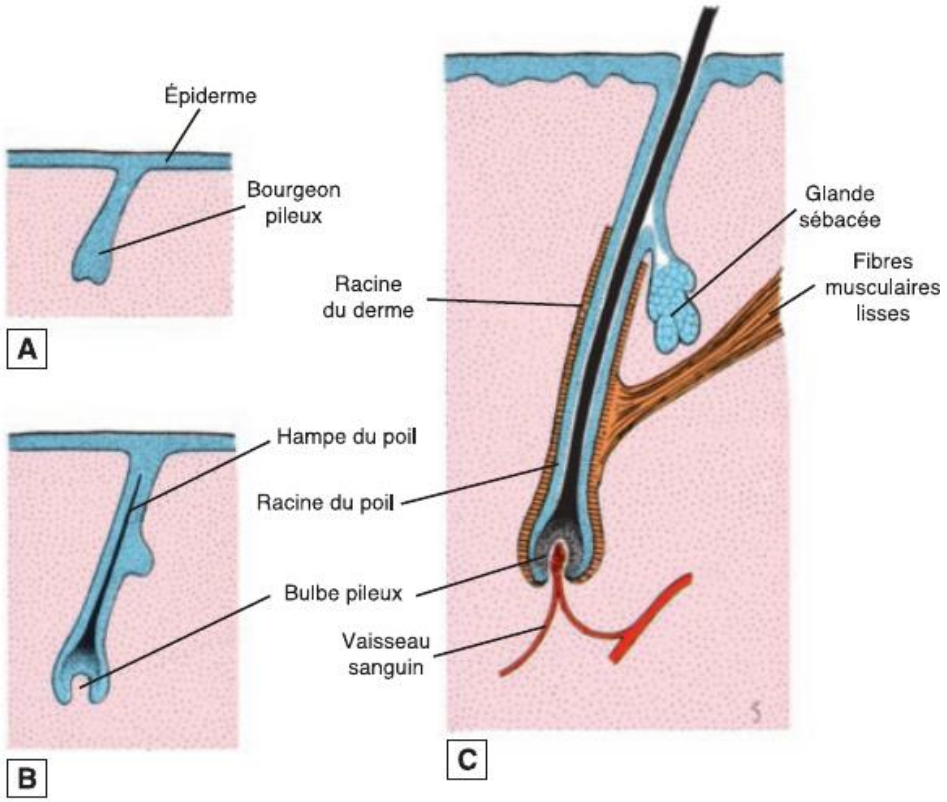


Figure 21.3 / Développement d'un poil et d'une glande sébacée. **A.** À 4 mois. **B.** À 6 mois. **C.** Chez le nouveau-né.

Au niveau de la paroi du follicule pileux existe habituellement une petite évagination qui pénètre dans le mésoblaste avoisinant (Fig. 21.3C). Ces évaginations constituent les *glandes sébacées*, au centre desquelles les cellules dégénèrent, donnant une matière adipoïde, le *sébum* qui s'élimine dans le follicule pileux et atteint la surface de la peau.

ONGLES

Vers la fin du 3e mois, des épaississements de l'épiderme apparaissent à l'extrémité des doigts pour constituer l'*ébauche des ongles*. À ce niveau, ces ébauches migrent en position dorsale et croissent en position proximale constituant la *racine de l'ongle*, tandis que la prolifération des tissus avoisinants crée une fossette pour chaque ongle en formation. De la racine des ongles, l'épiderme se différencie pour constituer les ongles proprement dits, qui atteignent l'extrémité des doigts vers le 9e mois.

GLANDES SUDORIPARES

On distingue deux types de glandes sudoripares : *eccrines* et *apocrines*. Les glandes eccrines se forment au niveau de la peau sur l'ensemble du corps, débutant sous forme de bourgeons à partir de la couche germinative de l'épiderme. Ces bourgeons se développent dans le derme, et leur extrémité se circularise pour former la partie sécrétoire des glandes. Des cellules musculaires lisses associées aux glandes se forment aussi à partir des bourgeons épidermiques. Ces glandes fonctionnent sur une base mérocrine (par exocytose) et sont impliquées dans la régulation thermique.

Les glandes apocrines se développent dans tous les territoires de l'organisme où il y a des poils, dont la face, les aisselles et le pubis. Elles commencent à se développer à la puberté et proviennent des mêmes bourgeons épidermiques qui sont à la source des poils. Ainsi, ces glandes sudoripares débouchent au niveau des poils plutôt qu'au niveau de la peau. La sueur produite est riche en

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Applications cliniques

Anomalies de la pilosité

L'*hypertrichose*, ou excès de pilosité, est due à une abondance excessive des follicules pileux. Elle peut être localisée à certaines parties du corps, en particulier à la zone lombaire basse (pouvant correspondre à un *spina bifida occulta*) ou généralisée (Fig. 21.4).

L'*atrichie*, ou absence de poils, est habituellement associée à des anomalies touchant d'autres dérivés ectoblastiques (ongles, dents).

Figure 21.4 / Enfant atteint d'hypertrichose.

lipides, protéines et phéromones. L'odeur provenant de ces glandes est due aux bactéries qui métabolisent ces composés. On doit remarquer que ces glandes sont classées comme apocrines car une partie de leurs cellules sécrétoires est éliminée et incluse dans le produit de sécrétion.

GLANDE MAMMAIRE

Le premier indice du développement des glandes mammaires, qui sont des glandes sudoripares modifiées, s'observe sous forme d'un épaississement linéaire de l'épiderme, la *ligne mamelonnaire*, ou *crête mamelonnaire*. Chez l'embryon de 7 semaines, cette ligne s'étend de chaque côté, de la base du membre supérieur jusqu'au membre inférieur (Fig. 21.5C). Peu après sa formation, cette ligne disparaît sur toute son étendue sauf en une zone de la région thoracique, où la prolifération cellulaire se poursuit en profondeur dans le mésenchyme sous-jacent (Fig. 21.5A). Il se forme là 16 à 24 bourgeonnements qui donneront à leur tour de nouvelles petites évaginations pleines. Vers la fin de la vie prénatale, les bourgeons épithéliaux se creusent d'une lumière et forment les *canaux galactophores*. Les canaux galactophores s'ouvrent d'abord dans une petite dépression épithéliale (Fig. 21.5B). Peu après la naissance, la prolifération du mésenchyme sous-jacent aboutit à la formation du *mamelon*. À la naissance, les canaux galactophores ne débouchent pas sur des lobules et sont donc sans système sécrétoire. Cependant, à partir de la puberté, la sécrétion d'œstrogènes et de progestérone stimule la prolifération canalaire pour former des lobules, et donc la mise en place de cellules sécrétoires en communication avec ces canaux.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

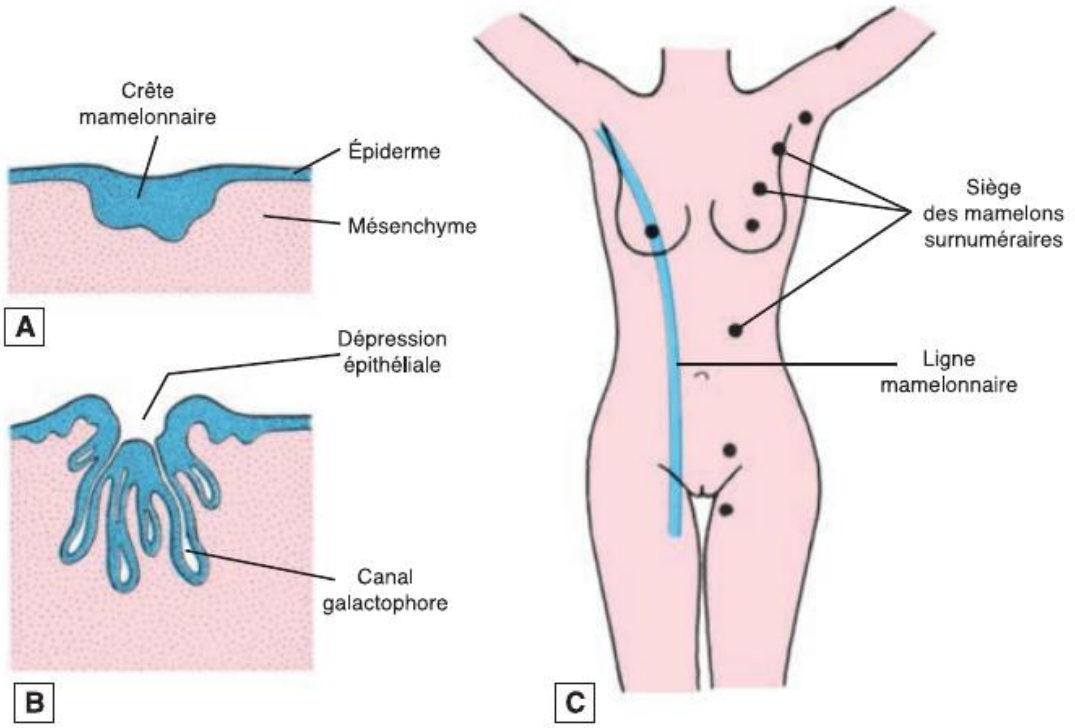


Figure 21.5 / A et B. Coupes de glande mammaire au 3e et 8e mois du développement. **C.** Siège des mamelons surnuméraires (la ligne bleue représente la ligne mamelonnaire).

Applications cliniques

Anomalies de la glande mammaire

La présence de mamelons surnuméraires, ou *polythélie*, est due à la persistance de fragments de la ligne mamelonnaire primitive (Fig. 21.5C). Ils peuvent exister sur tout le trajet de la ligne mamelonnaire (Fig. 21.6), mais se rencontrent le plus souvent dans la région axillaire.

La *polymastie* résulte du développement d'une glande mammaire complète à partir d'un de ces reliquats.

Une *inversion du mamelon* résulte de l'absence d'extériorisation de la dépression épithéliale dans laquelle s'abouchent initialement les canaux galactophores.

Figure 21.6 / Enfant porteur d'une polythélie bilatérale (mamelons surnuméraires).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

RÉSUMÉ

La peau et ses annexes (poils, ongles, glandes) dérivent de l'ectoblaste superficiel. Les *mélanocytes*, qui donnent à la peau sa coloration, dérivent d'éléments cellulaires de la *crête neurale* qui migrent dans l'épiderme. La production de nouvelles cellules se fait dans la *couche germinative*. Après avoir migré à la surface, les cellules desquament au niveau de la couche cornée (Fig. 21.1). Le *derme*, couche profonde de la peau, est d'origine mésoblastique : mésoblaste latéral (membres et parois abdominale et thoracique), des dermatomes (pour le dos) qui se forment à partir des somites (mésoblaste para-axial) et des crêtes neurales (face et cou).

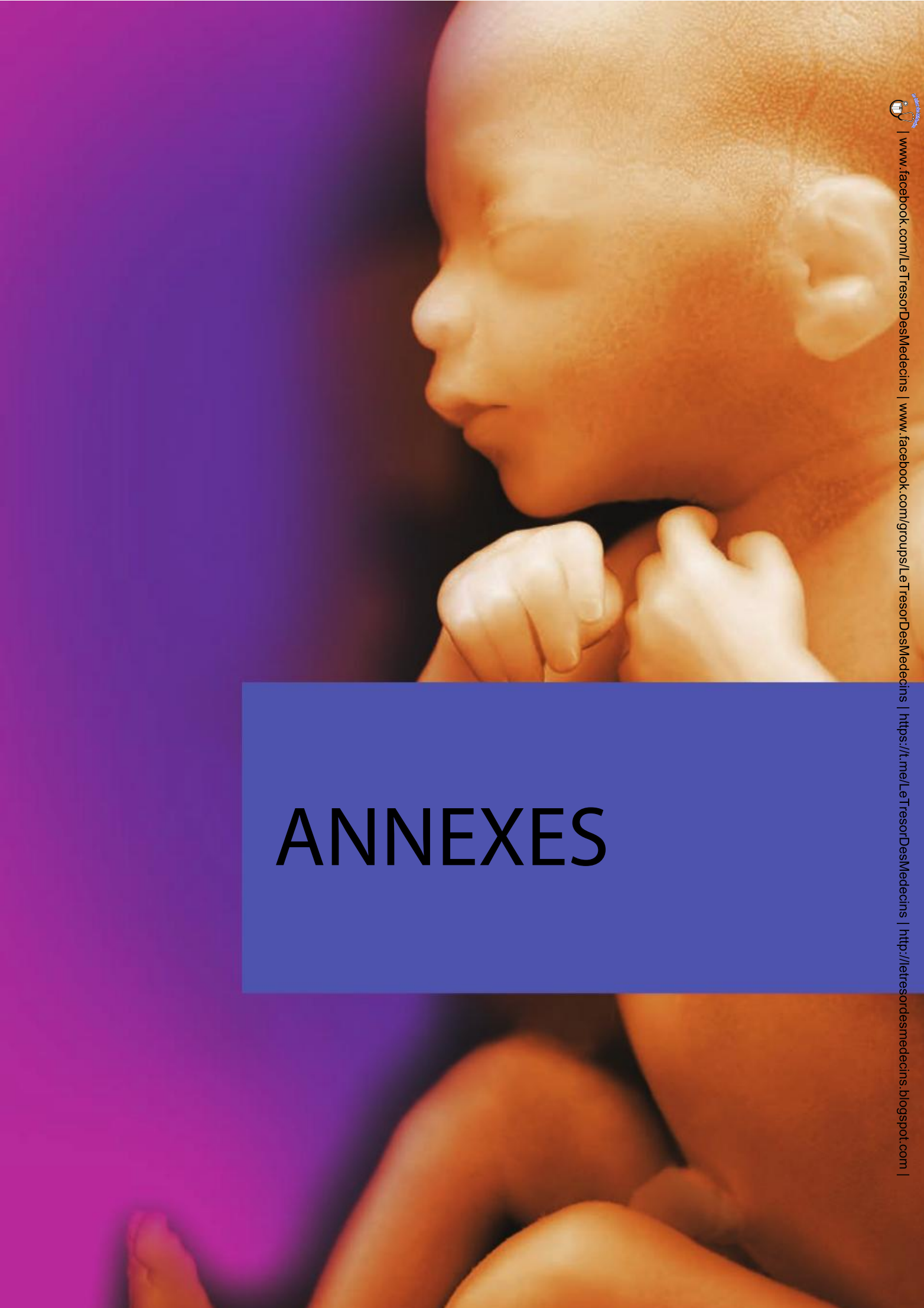
Les *poils* se développent à partir d'invaginations d'éléments cellulaires épidermiques dans le derme sous-jacent. Vers la 20e semaine, le fœtus est couvert d'une pilosité duveteuse, le *lanugo*, qui tombe au moment de la naissance. Les *glandes sébacées*, les *glandes sudoripares* et les *glandes mammaires* se développent à partir de proliférations de l'épiderme. Il n'est pas rare d'observer des mamelons surnuméraires (*polythélie*) ou des glandes mammaires surnuméraires (*polymastie*) (Fig. 21.5 et 21.6).

QUESTION PRATIQUE

1 • Chez une patiente porteuse de mamelons surnuméraires bilatéraux dans la région axillaire et sur l'abdomen, quelle explication embryologique peut-on donner à la présence de ces mamelons surnuméraires et à leur localisation ?

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |



ANNEXES

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

RÉPONSES AUX QUESTIONS PRATIQUES

CHAPITRE 1

1 • Durant l'induction, un groupe de cellules ou un tissu (l'inducteur) provoque la différenciation cellulaire d'un autre groupe (le répondeur). Les cellules « répondeuses » doivent avoir la compétence pour répondre, conférée par un facteur de compétence. La plupart des mécanismes d'induction durant le développement de l'embryon impliquent des interactions épithéliomésenchymateuses, comme par exemple au niveau du rein, du tube digestif, des membres, etc.

2 • La signalisation par les FGF (facteurs fibroblastiques de croissance), qui appartiennent à la famille des facteurs de croissance et de différenciation, se fait par des mécanismes paracrines et peut être perturbée à plusieurs niveaux. Par exemple, même une légère altération du ligand et/ou de son récepteur peut altérer la signalisation en raison du haut degré de spécificité des relations entre ces protéines. De telles altérations peuvent être causées par des mutations géniques, comme c'est le cas avec les récepteurs des FGF (FGFR) conduisant à des malformations congénitales au niveau du crâne (voir chapitre 10). De même, si une seule des protéines issues de la cascade de signaux résultant de l'activation du récepteur est modifiée, alors le signal normal peut être interrompu. De même, des modifications des facteurs de transcription ou de leurs sites de liaison dans l'ADN peuvent altérer la qualité ou la quantité des protéines produites. Néanmoins, il peut y avoir redondance dans le système, ce qui peut permettre de contourner les altérations pouvant survenir. L'exemple le plus simple est le fait que dans certains cas, une protéine de type FGF peut se substituer à une autre.

CHAPITRE 2

1 • La cause la plus fréquente d'anomalie numérique des chromosomes est la non-disjonction, qui se produit au cours de la méiose ou de la mitose. Pour des raisons inconnues, la séparation des chromosomes ne s'effectue pas au cours de la division cellulaire. Par suite d'une non-disjonction au cours de la première ou de la seconde division méiotique, une moitié des gamètes est pourvue de deux exemplaires d'un chromosome donné alors que les autres gamètes n'en possèdent aucun. Lors de la fécondation, il en résulte dans le premier cas une trisomie, dans le second une monosomie. L'anomalie la plus fréquente est la trisomie 21, caractérisée cliniquement par une arriération mentale, des anomalies de la face, des malformations cardiaques. La non-disjonction survient habituellement chez la mère, et la fréquence de la trisomie 21 augmente après 35 ans, illustrant le fait que le risque de non-disjonction méiotique augmente avec l'âge maternel. On observe également des trisomies 8, 9, 13 et 18. Les monosomies intéressant les autosomes sont toujours mortelles. La monosomie du chromosome X (45, X, syndrome de Turner) est compatible avec la vie. Elle résulte habituellement (80 % des cas) d'une non-disjonction du chromosome X au cours de la méiose, chez le père. Elle entraîne une stérilité, une petite taille, une palmure du cou ainsi que d'autres anomalies. Le caryotype des cellules embryonnaires, obtenues par amniocentèse ou biopsie de villosité choriale (voir chapitre 9, p. 166), permet un diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

2 • La cassure d'un chromosome libère des fragments qui peuvent être à l'origine de monosomies ou de trisomies partielles, ou qui peuvent s'amarrer à un autre chromosome (translocation). La translocation d'un fragment de chromosome 21 sur le chromosome 14 s'observe dans 4 % des cas de trisomie 21. Les chromosomes peuvent par ailleurs présenter des altérations (mutations) portant sur un gène isolé. Le risque d'anomalies chromosomiques s'accroît avec l'âge de la mère et du père (au-delà de 35 ans).

3 • Les anomalies en mosaïque sont caractérisées par l'existence de deux ou plusieurs lignées cellulaires dérivées d'un même zygote, mais ayant des caractéristiques génétiques différentes. Le point de départ de la nouvelle lignée cellulaire est dû à une mutation ou une non-disjonction au cours d'une mitose au stade de segmentation, comme c'est le cas dans certaines formes de trisomie 21.

▼ CHAPITRE 3

1 • Le rôle du corps jaune est de produire les hormones nécessaires à la préparation de l'endomètre à la grossesse pour maintenir la grossesse jusqu'à ce que le placenta soit fonctionnel (vers le début du 4e mois). Au départ, la progestérone est la principale hormone produite, permettant à l'utérus de rentrer en phase progestative (sécrétoire). Secondairement, œstrogènes et progestérone sont produits pour permettre le maintien de la gestation. Le corps jaune provient de la thèque interne (qui dérive des cellules du stroma ovarien) et des cellules de la granulosa qui restent dans l'ovaire à la suite de la rupture du follicule à l'ovulation.

2 • Les trois phases de la fécondation sont la pénétration de la *corona radiata*, le passage de la zone pellucide et la fusion des membranes de l'ovocyte et du spermatozoïde. À la suite de cette fusion, la réaction corticale et la *zona reaction* évitent une polyspermie. Les granules corticaux au voisinage de la membrane plasmique de l'ovocyte libèrent des enzymes lysosomiaux qui altèrent la membrane plasmique et la zone pellucide de manière telle qu'aucun autre spermatozoïde ne peut pénétrer dans l'ovocyte.

3 • La stérilité touche environ 20 % des couples mariés. Chez la femme, la cause la plus fréquente est l'obstruction des trompes, due à des lésions cicatricielles séquellaires d'infections utéro-annexielles à répétition. Chez l'homme, la principale cause est l'insuffisance de spermatozoïdes. Les techniques de fécondation *in vitro* peuvent permettre de surmonter ces problèmes mais les succès sont rares (environ 20 %).

4 • Les infections gynécologiques, comme les salpingites, sont la principale cause des obstructions tubaires. Après guérison de l'infection, les lésions cicatricielles de la muqueuse tubaire font obstacle à la progression des spermatozoïdes vers l'ovule et de l'ovule vers la cavité utérine. La fécondation *in vitro* peut surmonter cette difficulté par l'implantation directe dans la cavité utérine de l'ovule fécondé en culture.

▼ CHAPITRE 4

1 • La 2e semaine est dite la « semaine des deux » parce que le trophoblaste se différencie en deux couches, syncytiotrophoblaste et cytotrophoblaste, le bouton embryonnaire se différencie en épiblaste et hypoblaste, le mésoblaste extra-embryonnaire se divise en deux couches, somatopleure et splanchnopleure, et il se forme deux cavités : cavité amniotique et lécithocèle.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

2 • La raison pour laquelle l'œuf fécondé ne fait pas l'objet d'un rejet par le système immunitaire maternel n'est pas clairement établie. Des résultats récents suggèrent que la sécrétion de molécules immunosuppressives, de type cytokine, et l'expression d'antigènes non identifiés du complexe majeur d'histocompatibilité protègent le fœtus d'un phénomène de rejet. Dans certains cas, une réponse immunitaire maternelle entraîne des effets négatifs pour la grossesse, comme on peut le constater lors de certaines maladies auto-immunes. Ainsi, les malades atteints de lupus érythémateux ont une fertilité réduite et les fausses couches sont fréquentes. En revanche, il n'est pas démontré que chez ces patientes, les anticorps maternels puissent être à l'origine de malformations congénitales.

3 • Parfois, le trophoblaste est le seul tissu qui se développe dans l'utérus. Les cellules embryonnaires sont absentes ou très rares. Cette anomalie est dénommée *môle hydatiforme*. En raison de sa nature trophoblastique, la môle sécrète des gonadotrophines chorioniques et simule un début de grossesse. La plupart des môles conduisent à un avortement à un stade précoce. Celles qui contiennent des vestiges embryonnaires peuvent se maintenir jusqu'au 2e trimestre. En cas de rétention de fragments de trophoblaste après avortement spontané ou curetage chirurgical, une prolifération cellulaire invasive peut entraîner un *choriocarcinome*. Comme le développement initial du trophoblaste est sous le contrôle de gènes paternels, on pense que les môles peuvent provenir de la fécondation d'un ovocyte anucléé.

4 • Le diagnostic le plus vraisemblable est celui de grossesse ectopique (extra-utérine). Il peut être confirmé par échographie. L'implantation dans la trompe est due à un arrêt de la migration du zygote qui peut être provoqué par une lésion cicatricielle. La fréquence de la grossesse extra-utérine augmente avec l'âge de la mère (à partir de 35 ans).

▼ CHAPITRE 5

1 • L'abus d'alcool à tous les stades de la grossesse a des effets nocifs sur le développement de l'embryon. Dans ce cas, la femme a exposé l'embryon à la 3e semaine de la grossesse (en admettant que la fécondation se soit produite au 14e jour du cycle), c'est-à-dire au stade de gastrulation. Ce stade est particulièrement sensible à l'intoxication alcoolique, avec un risque majeur de syndrome alcoolofœtal (arriération mentale, anomalies de la face) (voir chapitre 9). Bien que ce syndrome survienne préférentiellement chez des enfants de mère alcoolique, aucune étude n'a été faite pour déterminer un taux d'alcoolémie qui garantisse une *sécurité* totale. L'absence de prise d'alcool doit donc impérativement être recommandée au cours de la grossesse.

2 • Une telle masse est probablement un tératome sacrococcygien. Ces tumeurs proviennent de vestiges de la ligne primitive et se développent habituellement dans la région sacrée. Le terme de *tératome* signifie que la tumeur contient différentes variétés de tissus. Provenant de la ligne primitive, elles contiennent en effet des cellules provenant des trois feuillets embryonnaires, ectoblaste, mésoblaste et entoblaste. Elles sont trois fois plus fréquentes chez la fille que chez le garçon.

3 • Ce bébé a une forme sévère de dysgénésie caudale connue sous le nom de *sirénomélie* (sirène). Ces malformations revêtent divers degrés de gravité et sont probablement dues à une anomalie de la gastrulation à l'extrémité caudale. Primitivement décrites sous le terme de *régression caudale*, elles apparaissent plus vraisemblablement répondre à une absence de formation et répondent également à la dénomination

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

d'*agénésie caudale* et *sacrée*. Le syndrome comporte des degrés divers de flexion, d'inversion, de rotation latérale et occasionnellement une fusion des membres inférieurs, des agénésies vertébrales lombaires et sacrées, une agénésie rénale, une imperforation anale, une agénésie du tractus génital, à l'exception des testicules et des ovaires. L'étiologie reste inconnue. Les cas sont sporadiques, avec une particulière fréquence chez les enfants de mère diabétique.

4 • Ce patient présente des signes de *situs inversus*, et il y a lieu de rechercher des malformations associées. L'asymétrie droite-gauche se constitue au stade de gastrulation et elle est régulée par des gènes comme *Sonic hedgehog* et *Nodal*. Les malformations associées sont plus fréquentes dans les formes partielles de *situs inversus* que dans le *situs inversus* complet.

5 • À l'écoute de la demande de votre patiente de prendre des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, vous avez présent à l'esprit la tragédie de la thalidomide, et en conséquence, le fait que toute femme ayant un désir de grossesse, ou déjà enceinte, doit être informée au mieux des risques de prise de toute substance potentiellement dangereuse pour son enfant *in utero*. Vous connaissez les travaux montrant le rôle majeur de la sérotonine dans les mécanismes de signalisation au cours du développement (en particulier pour les phénomènes de latéralisation). Vous connaissez aussi les études épidémiologiques qui établissent une association entre les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et la survenue de malformations. Vous déconseillez donc la prise de tels médicaments à votre patiente. Vous l'encouragez à s'orienter vers un programme d'activités physiques et de contacts relationnels pour gérer au mieux son syndrome dépressif. Seules les formes sévères d'anxiété et de dépression doivent faire envisager avec les précautions d'usage une approche médicamenteuse.

▼ CHAPITRE 6

1 • Les cellules qui restent dans l'épiblaste forment le feuillet ectoblastique. La partie médiale de l'ectoblaste le long de l'axe craniocaudal de l'embryon se différencie pour constituer la plaque neurale, et au cours des 3^{e} et 4^{e} semaines, les bords de cette plaque se développent pour constituer la gouttière neurale puis le tube neural qui se met en place en position dorsale. La fermeture du tube neural débute dans la région cervicale et se poursuit en direction céphalique (crâniale) et caudale. La fermeture du tube neural a lieu vers le 28^{e} jour, à la fin de la 4^{e} semaine. L'ensemble de ce processus constitue la *neurulation*. Les anomalies de fermeture du tube neural surviennent si l'une de ces étapes est perturbée ou inachevée. En position crâniale, ces anomalies conduisent à une anencéphalie ; en position caudale, à un *spina bifida*. On peut diminuer de 70 % la fréquence de ces anomalies par la prise d'acide folique (400 µg/j) au moins 3 mois avant la grossesse et durant toute la gestation. Dans la mesure où la moitié des grossesses ne sont pas programmées, il est recommandé aux femmes en âge de procréer, une prise constante de polyvitamines contenant 400 µg/j d'acide folique.

2 • Les cellules des crêtes neurales dérivent de l'ectoblaste dont elles s'individualisent au moment de la fermeture du tube neural. En position crâniale, elles migrent avant la fermeture du tube alors qu'en position caudale, elles migrent après. Les BMP jouent un rôle majeur dans la neurulation en stimulant l'expression de *PAX3*. *PAX3* associé à d'autres facteurs de transcription est à la source d'une cascade d'expression de gènes qui spécifient les crêtes neurales. Deux composants sont particulièrement importants, *FOXD3* qui spécifie les cellules des crêtes neurales et *SLUG* qui permet leur migration.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Les crêtes neurales participent à nombreux dérivés dont des os de la face et du crâne, le tissu conjonctif et le derme de la face, les ganglions sympathiques, parasympathiques et ceux des nerfs crâniens, les mélanocytes et la cloison du canal aorticopulmonaire au niveau du bulbe (voir Tab. 6.1, p. 88).

3 • Les somites se forment à partir du mésoblaste para-axial. Ils apparaissent initialement comme des masses de mésoblaste lâchement organisées (somitomères) de part et d'autre de la ligne médiane et du tube neural en formation. Les cellules subissent ensuite un processus d'épithélialisation pour former des somites avec une partie ventrale, le sclérotome, et une partie dorsale comprenant d'une part le dermatome (au centre) et le myotome (régions médiale et latérale). Les cellules du myotome se divisent et migrent sous le dermatome pour former le dermomyotome. Toutes les cellules du somite perdent ensuite leur disposition épithéliale et redeviennent mésenchymateuses. Les cellules du sclérotome migrent pour former les vertèbres et les côtes, les myotomes donnent naissance aux muscles et le dermatome au derme du dos.

4 • Les vaisseaux sanguins se forment par vasculogenèse, au cours de laquelle des îlots angioformateurs fusionnent pour former des vaisseaux bordés de cellules endothéliales, et par angiogenèse où des néovaisseaux se forment par bourgeonnement à partir de vaisseaux existants. Le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) stimule le développement des deux types de vaisseaux. Dans certains cas, la prolifération anormale de capillaires constitue un hémangiome, sans que l'on ne sache si une production exagérée de VEGF est en cause dans ce type de tumeur.

5 • L'intestin primitif est subdivisé en trois parties : l'intestin antérieur, moyen et postérieur. L'intestin moyen reste initialement en contact avec la vésicule vitelline par le canal vitellin qui ne se ferme que tardivement au cours du développement. La partie la plus crâniale de l'intestin antérieur (intestin pharyngien) est limitée par la membrane pharyngienne qui disparaît vers la 4e semaine ; la partie la plus caudale de l'intestin postérieur constitue la membrane cloacale qui disparaît au cours de la 7e semaine.

6 • La période allant de la 3e à la 8e semaine du développement (organogenèse) est une période critique car c'est celle pendant laquelle les populations cellulaires destinées aux différents organes se mettent en place, et durant laquelle les ébauches apparaissent. Au début de la 3e semaine, la gastrulation donne naissance aux cellules des trois feuillets embryonnaires responsables de l'organogenèse. À la fin de la 3e semaine, la différenciation du système nerveux central débute et c'est au cours des 5 semaines qui suivent que les ébauches des principaux systèmes se mettent en place. Pendant cette période, la prolifération cellulaire est rapide et des interactions cellulaires importantes ont lieu. Ces phénomènes sont particulièrement sensibles aux agents extérieurs, facteurs d'environnement, agents pharmaceutiques, abus de médicaments. L'exposition à ces facteurs tératogènes peut entraîner des malformations congénitales.

▼ CHAPITRE 7

1 • Cette malformation est due à l'absence de fermeture du canal péricardopéritonéal par la membrane pleuropéritonéale gauche. Le canal est plus large à gauche qu'à droite ; c'est pourquoi la malformation est plus fréquente à gauche. Le pronostic vital dépend du degré d'hypoplasie du poumon, comprimé par les viscères abdominaux. Le traitement nécessite une intervention chirurgicale. Des tentatives expérimentales de traitement chirurgical *in utero* ont été faites.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

2 • Cette malformation est un laparoschisis, dû à une faiblesse de la paroi abdominale provoquée par une fermeture anormale de sa partie ventrale. Comme les anses intestinales ne sont pas recouvertes par l'amnios, on peut avoir une nécrose en raison du contact avec le liquide amniotique. Les anses intestinales peuvent aussi constituer un volvulus conduisant souvent à un infarcissement. Le laparoschisis n'est pas associé avec une anomalie génétique connue (15 % sont associés avec une autre malformation). Si les dommages intestinaux ne sont pas trop importants, la probabilité de survie est bonne.

3 • Au cours de la 4e semaine, le *septum transversum* qui donnera le centre phrénique est situé au niveau des segments cervicaux C3 à C5. Du fait de la croissance de l'embryon et de la courbure céphalique, le *septum transversum* se déplace en position caudale au niveau de la cavité thoracique. La musculature du diaphragme provient des métamères cervicaux, ce qui fait que son innervation a la même origine, malgré cette migration et c'est le nerf phrénique issu de C3 à C5 qui innerve le diaphragme.

▼ CHAPITRE 8

1 • L'excès de liquide amniotique constitue un *hydramnios*. L'hydramnios peut être idiopathique, de cause inconnue, dans 35 % des cas. Dans 25 % des cas, il est associé à un diabète maternel. Il peut être en rapport avec un trouble de la déglutition fœtale (atrésie de l'œsophage, anencéphalie).

2 • Non, elle a tort. Le placenta n'est pas une barrière étanche. De nombreuses substances le traversent, en particulier les substances lipophiles comme le toluène et l'alcool. De plus, dans les premiers stades de la grossesse, le développement du placenta n'est pas complet et l'embryon est particulièrement vulnérable. C'est une période de grande réceptivité aux composés tels que le toluène, qui entraîne une embryopathie toluénique.

▼ CHAPITRE 9

1 • Les anomalies de fermeture du tube neural, *spina bifida* et anencéphalie, produisent une élévation du taux d'α-fœtoprotéine (AFP), de même que les malformations abdominales telles que le laparoschisis et l'omphalocèle. Le taux d'AFP augmente également dans le sang maternel et elle peut être dosée pour une première étape du diagnostic de ces malformations. L'amniocentèse et l'échographie permettent de confirmer ce diagnostic.

2 • Comme la trisomie 21 est une anomalie chromosomique (voir chapitre 2), on peut prélever des cellules pour examen, soit par amniocentèse, soit par biopsie des villosités choriales. La biopsie des villosités choriales a l'avantage de permettre très tôt un prélèvement de cellules suffisant pour l'analyse, tandis que l'amniocentèse ne le permet pas avant la 14e semaine, et il faut mettre ces cellules en culture pendant 2 semaines pour en obtenir un nombre suffisant. Le risque d'avortement est de 1 % après biopsie choriale, deux fois plus élevé que celui de l'amniocentèse.

3 • Il est essentiel, pour assurer la surveillance de la grossesse, de l'accouchement et des soins post-nataux, de connaître les conditions dans lesquelles se trouve le fœtus. La taille, l'âge et la position sont importants pour déterminer la date et les modalités de l'accouchement. Il est important de savoir s'il existe ou non une malformation pour programmer les soins à la naissance. Ces paramètres comprennent les antécédents

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

maternels et les facteurs de risque (exposition aux agents tératogènes, anomalies chromosomiques des parents, âge avancé de la mère, antécédent de malformation congénitale dans la fratrie).

4 • Les facteurs qui influencent l'action d'un agent tératogène sont le génotype de la mère et du fœtus, la dose et la durée d'exposition et le stade du développement embryonnaire auquel cette exposition intervient. La plupart des grandes malformations se produisent au cours de la période embryonnaire (période de susceptibilité tératogène) qui s'écoule entre la 3e et la 8esemaine. Néanmoins, les périodes antérieures à la 3e semaine (y compris celle précédant l'implantation) et postérieures à la 8e semaine (période fœtale) ne sont pas exemptes de risque. Le cerveau par exemple demeure exposé aux risques pendant toute la vie fœtale. Aucune période de la grossesse n'est totalement exempte de risque tératogène.

5 • Cette femme a raison. Ces médicaments peuvent être tératogènes. Mais une fièvre sévère peut aussi entraîner des malformations du tube neural (*spina bifida* et anencéphalie à ce stade du développement). Il faut peser les risques respectifs d'un antipyrétique à faible potentiel tératogène, comme l'aspirine (à faibles doses), et de l'hyperthermie elle-même. Il est intéressant de remarquer que des malformations ont été observées en relation avec une hyperthermie provoquée par l'usage de sauna. L'hyperthermie provoquée par les efforts physiques n'a pas fait l'objet d'étude sérieuse mais il semble judicieux d'éviter pendant la grossesse les activités physiques susceptibles de provoquer une hyperthermie (tels les marathons).

6 • Dans la mesure où la moitié des grossesses ne sont pas programmées, il est recommandé aux femmes en âge de procréer, une prise constante de 400 µg/j d'acide folique pour limiter les risques d'anomalies de fermeture du tube neural. Si une femme ne prend pas d'acide folique et prévoit une grossesse, elle devrait en prendre au moins 3 mois avant la grossesse et durant toute la gestation. L'acide folique n'est pas toxique, même à hautes doses, et sa prise peut réduire jusqu'à 70 % la fréquence de ces anomalies et aussi réduire la fréquence des troubles de cloisonnement des gros vaisseaux et les fentes labiopalatines.

7 • Les inquiétudes de cette femme sont justifiées. Les enfants nés de mère diabétique insulinodépendante ont une fréquence accrue de malformations congénitales, couvrant un large spectre d'anomalies mineures et majeures. Ce risque peut néanmoins être réduit de façon significative si la mère est soumise à un contrôle biologique strict et à une insulinothérapie contrôlée dès avant la conception. Les femmes atteintes de phénylcétonurie sont dans une situation comparable. Dans cette situation, un traitement adapté préalable à la conception élimine virtuellement le risque de malformation. Ces deux situations illustrent l'intérêt d'une « planification » des grossesses et de la prévention des expositions aux facteurs tératogènes, spécialement dans les 8 premières semaines du développement.

▼ CHAPITRE 10

1 • Les sutures crâniennes sont des zones fibreuses situées entre les os plats de la voûte du crâne. Les zones membraneuses sont les *fontanelles*. La plus importante en taille est la fontanelle antérieure. Les sutures et les fontanelles permettent l'adaptation de la tête fœtale aux dimensions du pelvis maternel au cours de l'accouchement, et la croissance du squelette crânien après la naissance, permettant l'expansion du cerveau dont le développement est particulièrement rapide au cours des 2 premières années

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

de la vie. La fermeture prématurée d'une ou plusieurs sutures (craniosynostose) entraîne des déformations du crâne variant avec la suture concernée. Les craniosynostoses sont souvent associées à d'autres malformations du squelette. Les facteurs génétiques ont une place importante dans l'étiologie de ces malformations (voir Tab. 10.1, p. 180). Les malformations des os longs et des doigts sont souvent associées à d'autres malformations et doivent être considérées comme un indice conduisant à un examen complet des différents appareils. Un faisceau de malformations d'origine commune réalise un syndrome malformatif. Les malformations des membres, en particulier celles du radius et des doigts, sont des éléments fréquents d'un tel syndrome. Le diagnostic d'un syndrome malformatif est un élément d'appréciation de la récurrence du risque, et contribue au conseil génétique des parents sur les risques d'une nouvelle grossesse.

2 • La formation des vertèbres est un processus complexe, faisant intervenir la croissance et la fusion de la portion caudale d'un sclérotome avec la portion crâniale du sclérotome adjacent. Il n'est pas surprenant que des erreurs pouvant se produire au cours de cette fusion soient à l'origine d'anomalies vertébrales numériques (syndrome de Klippel-Feil). L'anomalie peut consister en une hémivertèbre, entraînant une déviation latérale du rachis (scoliose congénitale). Des mutations des gènes *HOX* qui spécifient les vertèbres peuvent être à la source d'anomalies congénitales. Une scoliose peut être aussi due à une anomalie des muscles du dos.

▼ CHAPITRE 11

1 • Les cellules musculaires dérivent des parties ventrolatérale et dorsomédiale des somites. Les cellules des deux régions contribuent à la formation du dermomyotome ; de plus certaines cellules de la région dorsolatérale migrent au-delà de la frontière somitique latérale pour rejoindre la somatopleure. Toutes ces cellules associées aux cellules de la somatopleure constituent le domaine mésoblastique abaxial, tandis que les cellules du mésoblaste paraxial situées au voisinage du tube neural constitueront le mésoblaste primaxial. Les muscles dérivés du domaine primaxial correspondent aux muscles du dos, à certains muscles du cou et de la ceinture scapulaire et aux muscles intercostaux. Le domaine abaxial donne le reste des muscles axiaux et des muscles des membres (voir Tab. 11.1, p. 191).

2 • Le diagnostic le plus vraisemblable est une agénésie du muscle petit pectoral et une agénésie partielle ou totale du muscle grand pectoral (*syndrome de Poland*). La malformation est souvent associée à une brachydactylie et à une syndactylie. La perte du grand pectoral n'entraîne généralement pas de gêne fonctionnelle. Elle est compensée par les muscles voisins. Néanmoins, elle peut entraîner un préjudice esthétique, en particulier chez la femme.

3 • La spécification et la mise en place des groupes musculaires sont sous la dépendance du tissu conjonctif qui se forme à partir des fibroblastes. Au niveau de la tête, où la répartition des muscles de l'expression faciale est très complexe, la distribution est régie par les cellules des crêtes neurales. Dans les régions occipitale et cervicale, elle est régie par le tissu conjonctif en provenance des somites. Au niveau de la paroi du tronc et des membres, elle est régie par la somatopleure.

4 • L'innervation des muscles provient du métamère d'origine ; les muscles entraînent leur nerf au cours du développement, maintenant leurs relations quelle que soit leur éventuelle migration. Les myoblastes formant le diaphragme proviennent des métamères C3, C4 et C5. Ils migrent vers le thorax, entraînant le nerf phrénique.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

▼ CHAPITRE 12

1 • Les malformations des os longs et des doigts sont souvent associées à d'autres malformations et doivent être considérées comme un indice conduisant à un examen complet d'autres territoires. Un faisceau de malformations d'origine commune réalise un *syndrome malformatif*. Les malformations du radius et des doigts sont des éléments fréquents d'un tel syndrome. Le diagnostic d'un syndrome malformatif est un élément d'appréciation du risque récurrent, pouvant conduire à conseiller les parents sur les risques d'une nouvelle grossesse.

▼ CHAPITRE 13

1 • L'échographie montre un cœur à quatre cavités. Les cavités droites sont séparées des cavités gauches par le septum interauriculaire en haut et le septum interventriculaire en bas. Les bourrelets endocardiques délimitent les canaux auriculoventriculaires latéralement. L'ensemble de ces structures donne, dans des conditions normales, une image cruciforme à l'échographie. Dans ce cas, le fœtus a probablement une communication interventriculaire (CIV). C'est l'anomalie la plus fréquente et elle intéresse habituellement le septum membraneux. On doit soigneusement vérifier l'état des gros vaisseaux car le septum inter-aortico-pulmonaire ne peut se développer normalement que s'il est en continuité avec la portion membraneuse du septum interventriculaire.

2 • Il s'agit probablement d'un défaut de migration, d'un arrêt de prolifération ou d'une destruction des cellules des crêtes neurales. En effet, ces cellules contribuent à la fois à la formation de la face et au cloisonnement du tronc artériel. Les cellules des crêtes neurales sont particulièrement sensibles à certains agents tératogènes comme l'acide rétinoïque (vitamine A). Cette vitamine est utilisée dans le traitement de l'acné, qui affecte fréquemment les jeunes femmes en âge de contracter une grossesse. La plus grande prudence doit être recommandée dans le traitement de cette affection chez la femme jeune.

3 • Le cloisonnement du cœur et des gros vaisseaux s'effectue essentiellement à partir des bourrelets endocardiques. Les valves mitrale et tricuspide se forment, dans les canaux auriculoventriculaires gauche et droit, à partir d'un bourrelet endocardique supérieur, un inférieur et deux latéraux. De plus, les bourrelets supérieur et inférieur participent de façon essentielle au cloisonnement de l'oreillette primitive, par fusion avec le *septum primum*, et du ventricule, en formant la partie membraneuse du septum. Au niveau du tronc et du cône, les bourrelets se développent vers le bas dans un mouvement hélicoïdal aboutissant à la séparation de l'aorte et de l'artère pulmonaire. Ce septum se complète en bas par fusion avec le septum interventriculaire. Ainsi, toute anomalie de développement de ces bourrelets aboutit à une malformation du cœur et des gros vaisseaux, qui peut être une communication interauriculaire ou interventriculaire, une transposition des gros vaisseaux, ou toute autre anomalie des gros vaisseaux.

4 • Lors du développement des vaisseaux de la tête et du cou, apparaissent une série d'arcs aortiques de part et d'autre du pharynx. La plupart de ces arcs se modifient ou régressent, modifiant profondément la disposition initiale. Deux anomalies de ces modifications peuvent entraîner une dysphagie :

- l'aorte double (double arc aortique), persistance d'une seconde aorte à droite (qui normalement régresse) entre la 7^{e} artère intersegmentaire et sa jonction avec l'aorte gauche, créant un anneau autour de l'œsophage ;

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

- l'arc aortique droit, malformation dans laquelle la portion ascendante de l'aorte provient de l'arc aortique droit. Il persiste alors à gauche un ligament artériel qui passe derrière l'œsophage et peut le comprimer.

▼ CHAPITRE 14

1 • Cet enfant est probablement porteur d'une atrésie de l'œsophage avec ou sans fistule œsotrachéale. Le fœtus est incapable de déglutir et il en résulte un hydramnios. L'anomalie du développement se produit au cours de la division de la trachée et de l'œsophage par le septum œsotrachéal. D'autres malformations sont fréquemment associées : malformations vertébrales, atrésie anorectale, malformations cardiaques, rénales ou des membres (syndrome *VACTERL* des auteurs américains).

2 • Le prématuré de 7 mois ne produit pas le surfactant en quantité suffisante pour assurer la réduction de la tension superficielle alvéolaire nécessaire à une fonction respiratoire normale. Il en résulte un collapsus alvéolaire et une détresse respiratoire. Le traitement par des stéroïdes durant la grossesse et l'utilisation de surfactants artificiels permettent d'améliorer le pronostic de ces enfants.

▼ CHAPITRE 15

1 • Cet enfant est probablement porteur d'une atrésie de l'œsophage avec ou sans fistule œsotrachéale. Dans 90 % des cas, l'extrémité proximale de l'œsophage se termine en un cul-de-sac relié par une fistule à la trachée. Le fœtus est incapable de déglutir et il en résulte un hydramnios. À la naissance, le passage de liquide amniotique dans l'appareil respiratoire peut causer des troubles respiratoires importants. L'anomalie du développement est due à une division anormale de la trachée et de l'œsophage par le septum œsotrachéal.

2 • Le diagnostic le plus probable est celui d'omphalocèle, malformation due au défaut de réintégration des anses dans la cavité abdominale entre les 10^{e} et 12^{e} semaines de la grossesse. Comme l'intestin faisait normalement hernie dans le cordon ombilical, il demeure recouvert d'amnios. L'anomalie diffère du gastroschisis, où la hernie des anses intestinales se produit à travers un orifice anormal de la paroi abdominale. Elles ne sont pas recouvertes d'amnios. Le pronostic est mauvais : 25 % des cas d'omphalocèle sont mortels avant la naissance. Des malformations associées sont présentes dans 40 à 88 % des cas. Dans 15 % des cas, il existe des anomalies chromosomiques. En l'absence de malformations associées, le traitement chirurgical est possible, avec en des mains expérimentées une survie de l'ordre de 100 %.

3 • Cette enfant présente une imperforation anale avec fistule rectovaginale, s'inscrivant dans un tableau d'atrésie anorectale. Il s'agit d'une forme haute d'atrésie anorectale puisque la fistule relie le rectum au vagin, ce qui explique le passage du méconium dans le vagin. L'anomalie est certainement un défaut de cloisonnement du cloaque (cloaque hypoplasique) qui a entraîné une membrane cloacale raccourcie en position postérieure, provoquant ainsi une ouverture en position antérieure de la partie terminale de l'intestin. L'importance finale de l'anomalie est conditionnée par le positionnement antérieur anormal de l'intestin et dépend de l'importance de la réduction de taille du cloaque.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

▼ CHAPITRE 16

1 • Les trois systèmes urinaires qui se succèdent au cours du développement sont le pronéphros, le mésonéphros et le métanéphros. Ils dérivent successivement du mésoblaste intermédiaire des métamères cervicaux, thoraciques et lombaires. Le pronéphros se forme dans la région cervicale à la fin de la 3e semaine, demeure rudimentaire et régresse rapidement. Le mésonéphros se développe au début de la 4e semaine dans les métamères thoraciques et les premiers métamères lombaires. Il n'est métamérisé que dans sa partie haute. Il contient les tubes excréteurs qui se jettent dans le canal de Wolff. Ce rein embryonnaire fonctionne transitoirement puis régresse rapidement. Son principal intérêt est qu'il contribue à la formation des voies génitales mâles. Les canaux collecteurs situés au voisinage du testicule forment les canaux efférents tandis que le canal de Wolff donne l'épididyme, le canal déférent et le canal éjaculateur. Dans le sexe féminin, le canal de Wolff disparaît (la testostérone étant nécessaire à son maintien). Le métanéphros, situé dans la région pelvienne, est constitué d'une masse de mésoblaste non métamérisé, le blastème métanéphrogène. Il forme le rein définitif. Le bourgeon urétéral naît du canal de Wolff au contact du blastème métanéphrogène dont il induit la différenciation. Le bourgeon urétéral donnera les canaux collecteurs et les uretères (appareil excrétoire) tandis que le blastème métanéphrogène va donner les néphrons (unités sécrétoires), constitués du glomérule rénal, des tubes contournés et de l'anse de Henlé.

2 • L'ovaire et le testicule proviennent tous deux du mésoblaste intermédiaire, formant la crête génitale. L'un et l'autre progressent vers le bas par un mécanisme comparable, mais l'utérus arrête la progression descendante de l'ovaire tandis que chez le garçon le *gubernaculum testis* attire le testicule dans la région inguinale puis dans le bourrelet scrotal. C'est la rétraction du gubernaculum qui entraîne la descente du testicule, la pression abdominale y contribuant accessoirement. Les anomalies de ce processus entraînent une ectopie testiculaire ou cryptorchidie. Environ 2 à 3 % des garçons en sont atteints à la naissance, avec 25 % de formes bilatérales. La migration spontanée des testicules non descendus peut s'observer au cours de la première année de la vie. Un traitement hormonal (testostérone) est possible. Un traitement chirurgical peut être nécessaire. Les formes bilatérales peuvent entraîner une infertilité.

3 • Le développement des organes génitaux externes masculins et féminins passe par un stade indifférencié au cours duquel il est impossible de faire la différence entre les deux sexes. Sous l'influence de la testostérone, ils se développent dans le sens masculin mais ils conservent des points communs avec les organes génitaux externes féminins de même origine : clitoris et pénis proviennent du tubercule génital, grandes lèvres et scrotum dérivent des bourrelets génitaux qui fusionnent chez le garçon, et les petites lèvres correspondent à l'urètre pénien fermé par la fusion des bourrelets. Aux premiers stades, de développement, le tubercule génital est quelquefois plus volumineux chez le fœtus fille ce qui doit rendre précautionneux lors du diagnostic prénatal échographique du sexe.

4 • L'utérus résulte de la fusion de la portion terminale des canaux de Müller. De nombreuses anomalies du processus ont été décrites, parmi lesquelles l'utérus bicorne, caractérisé par la présence de deux cornes utérines distinctes, est une des plus fréquentes. La malformation entraîne fréquemment des difficultés de nidation, des fausses couches et des anomalies de présentation. Il arrive qu'une corne se termine en cul-de-sac borgne (utérus bicorne avec corne rudimentaire) ; ces cas se manifestent par des règles douloureuses.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

▼ CHAPITRE 17

1 • Les cellules des crêtes neurales jouent un rôle important dans le développement de la région craniofaciale. Elles forment l'ensemble des os de la face et de la voûte crânienne à l'exception d'une petite zone de la région occipitale, et elles fournissent le mésenchyme qui donnera les muscles de la face. Elles contribuent également à la formation des ganglions des nerfs crâniens, des méninges, du derme, des odontoblastes et du parenchyme des glandes dérivées des poches entobranchiales. De plus, les cellules des crêtes neurales provenant de la région du cerveau postérieur migrent en direction ventrale vers l'aire cardiaque et participent à la séparation du tronc et du cône artériels en aorte et artère pulmonaire. Ces cellules sont sensibles à un grand nombre d'agents tératogènes comme l'alcool et les rétinoïdes, probablement en raison d'une absence en enzyme (catalase et superoxyde dismutase) contribuant à l'élimination des radicaux libres toxiques. Des malformations craniofaciales sont de ce fait souvent associées à des malformations cardiaques.

2 • Il peut s'agir d'un syndrome de Di George, caractérisé par des malformations craniofaciales et une absence totale ou partielle de thymus. C'est l'absence de thymus qui, en compromettant les défenses immunitaires, entraîne un risque infectieux. Une atteinte des cellules des crêtes neurales est très probablement à l'origine du syndrome, puisque ces cellules contribuent à l'ensemble des organes concernés dont le parenchyme thymique. De tels syndromes malformatifs ont été reproduits expérimentalement avec des tératogènes comme l'alcool.

3 • Le bec-de-lièvre médian est souvent associé à une arriération mentale. L'atteinte des structures médiane ne concerne pas que la face, mais aussi le cerveau. Dans les formes majeures, la disparition des structures encéphaliques médianes est complète, et les deux ventricules latéraux sont réunis en une cavité unique. C'est l'*holoprosencéphalie*. Le bec-de-lièvre médian est induit entre le 19^{e} et le 21^{e} jour, au stade de gouttière neurale, et provient d'une absence de développement des structures médianes dans la région de la plaque préchordale.

4 • Cet enfant a probablement un kyste du tractus thyréoglosse, résultant d'une régression incomplète du canal thyréoglosse. Ces kystes apparaissent sur le trajet de migration de l'ébauche thyroïdienne, entre le foramen cæcum à la base de la langue et le siège définitif de la glande dans la région cervicale. Il peut également exister des thyroïdes accessoires le long de ce trajet.

▼ CHAPITRE 18

1 • Les nerfs crâniens et rachidiens présentent des similitudes mais les nerfs crâniens sont moins constants dans leur constitution. Dans les deux cas, les neurones moteurs se trouvent dans la lame fondamentale et les ganglions sensitifs dérivent des crêtes neurales, hors du système nerveux central. Les fibres nerveuses des nerfs sensitifs font synapse dans les lames alaires de la moelle épinière et du tronc cérébral. Les différences concernent trois nerfs crâniens (I, II et VIII) qui sont exclusivement sensitifs, quatre (IV, VI, XI et XII) qui sont exclusivement moteurs, trois (VII, IX et X) qui sont sensitivomoteurs et contiennent des fibres parasympathiques, un (III) qui est moteur et contient des fibres parasympathiques. Les nerfs rachidiens sont tous sensorimoteurs.

2 • Un nerf spinal est composé d'une racine antérieure motrice (efférente) et d'une racine postérieure sensitive (afférente). Les corps cellulaires des neurones moteurs sont situés

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

dans la corne antérieure de la moelle épinière, alors que ceux des neurones sensitifs sont situés à l'extérieur du névraxe, dans le ganglion spinal dérivé des crêtes neurales. Ainsi, les nerfs spinaux sont des nerfs mixtes qui contiennent à la fois des fibres motrices et sensitives. Chaque nerf spinal est très court et se divise immédiatement au niveau des trous de conjugaison en un rameau dorsal primaire pour les muscles du dos et un rameau ventral primaire pour les muscles des membres et des parois. Chaque rameau est un nerf mixte contenant un mélange de fibres motrices et sensitives.

3 • On pratique la ponction lombaire entre les 4^{e} et 5^{e} vertèbres lombaires, car la moelle se termine en L2-L3. On évite ainsi de blesser la moelle en prélevant le LCR. La croissance de la moelle est moindre que celle de l'axe rachidien. Le décalage entre croissance de la moelle épinière et du canal vertébral se produit à partir du 3^{e} mois du développement, créant l'espace utile à la ponction.

4 • La base embryologique de la plupart des malformations du tube neural est le défaut de fermeture des neuropores antérieur ou postérieur. Il en résulte des anomalies du développement des structures voisines, aboutissant à des malformations telles qu'anencéphalie, encéphalocèle et *spina bifida*. Ces malformations s'accompagnent de déficits neurologiques sévères. Leur fréquence est de 1 cas pour 1 500 naissances. Elles peuvent être décelées par l'échographie prénatale et le dosage de l'α-fœtoprotéine, dont le taux est élevé dans le sang maternel et le liquide amniotique. On a montré récemment que l'administration d'acide folique avant et pendant la conception pouvait constituer un moyen efficace de prévention de ces malformations (diminution de 70 %).

5 • Il s'agit d'une hydrocéphalie. Elle résulte d'un blocage de la circulation du LCR, qui est produit dans les ventricules latéraux et s'écoule par les trous de Monro et l'aqueduc de Sylvius vers le 4^{e} ventricule, d'où il est évacué vers l'espace sous-arachnoïdien où il est résorbé. Dans la plupart des cas, l'obstruction se produit dans l'aqueduc. Elle peut résulter de facteurs génétiques (hérédité récessive liée à l'X) ou d'une infection (toxoplasmose, cytomégalovirus).

6 • Le système nerveux autonome est composé des systèmes sympathique et parasympathique. La partie sympathique a son neurone préganglionnaire situé dans la corne latérale de la moelle épinière de T1 à L2. La partie parasympathique a une origine crânienne ou sacrée dans le tronc cérébral ou la moelle de S2 à S4. Les voies issues du tronc passent par les nerfs crâniens III, VII, IX et X. Les neurones post-ganglionnaires des deux systèmes dérivent des crêtes neurales.

▼ CHAPITRE 19

1 • Une placode est un territoire d'ectoblaste qui s'épaissit pour prendre une forme columnaire. Les placodes otiques se forment de part et d'autre du cerveau postérieur pour donner ensuite les vésicules otiques. Les placodes donnent naissance aux organes des sens. La vésicule otique donne des dérivés tubulaires qui constitueront le saccule, l'utricule, les canaux semi-circulaires et les canaux endolymphatiques et cochléaires. Ainsi toutes ces structures constituent le labyrinthe membraneux de l'oreille interne.

2 • La caisse du tympan et la trompe d'Eustache sont issues de la première poche entobranchiale (entoblastique) et sont tapissées d'entoblaste. Cette poche s'étend latéralement pour y intégrer les osselets et créer l'oreille moyenne. Sa partie médiale s'allonge pour former la trompe d'Eustache en connexion avec le pharynx. Le tympan se forme à partir des tissus séparant les premières poches ectoblastique et ectoblastique et comprendra donc de l'ectoblaste sur sa face externe et de l'entoblaste sur sa face interne.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

3 • On appelle microtie l'ensemble des malformations du pavillon de l'oreille, allant de la simple oreille de petite taille sans autre anomalie jusqu'à l'absence complète de pavillon (anotie). D'autres anomalies s'observent chez 20 à 40 % des enfants, telles que le syndrome oculo-auriculo-vertébral (microsomie hémifaciale), dans lequel les malformations faciales peuvent être asymétriques. Comme le pavillon dérive de proliférations mésenchymateuses constituées à partir des deux premiers arcs branchiaux, lesquels dérivent pour une grande part des cellules des crêtes neurales, ces cellules des crêtes neurales jouent un rôle dans la plupart des malformations du pavillon de l'oreille.

▼ CHAPITRE 20

1 • Le cristallin provient d'un épaississement ectoblastique, la placode optique, au contact de la vésicule optique. L'induction peut commencer à un stade très précoce mais le rôle du contact avec la vésicule optique est primordial dans le maintien et la différenciation du cristallin. Si ce contact ne se produit pas ou si les signaux moléculaires et cellulaires qu'elle émet sont interrompus, le développement du cristallin s'arrête.

2 • On sait que la rubéole peut causer une cataracte congénitale, une microphtalmie, une surdité congénitale et des malformations cardiaques. La période de vulnérabilité maximale va de la 4^{e} à la 8^{e} semaine de la grossesse.

3 • Lorsque la cupule optique atteint l'ectoblaste superficiel, elle s'invagine et une fente se forme à sa face ventrale, s'étendant sur toute la longueur du pédicule optique. C'est par cette fente que l'artère hyaloïdienne atteint la chambre interne de l'œil. Normalement, la partie distale de l'artère hyaloïdienne disparaît et la fente choroïdienne se ferme par fusion de ses berges. Le défaut de fusion crée un colobome. Cette malformation peut se produire sur toute la longueur de la fente. Distale, elle réalise un colobome irien, proximale, elle réalise selon son étendue un colobome de la rétine, de la choroïde ou du nerf optique. Des mutations du gène *PAX2* peuvent provoquer des colobomes du nerf optique et d'autres territoires. Ce gène est aussi impliqué dans des malformations du rein (syndrome rein-colobome).

▼ CHAPITRE 21

1 • La glande mammaire se forme par prolifération d'un bourgeon épidermique dans le mésenchyme sous-jacent. Ces bourgeons apparaissent normalement sur la ligne mamelonnaire, caractérisée par un épaississement de l'ectoblaste, qui part du creux axillaire et descend de part et d'autre sur toute la longueur du tronc. Des mamelons surnuméraires peuvent se développer occasionnellement sur le trajet de cette ligne (polythélie) et plus rarement aboutir au développement d'une glande mammaire complète (polymastie). Ces anomalies siègent toujours sur la ligne mamelonnaire, généralement dans la région axillaire. Elles peuvent se voir chez le garçon.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |
| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

RÉFÉRENCES ICONOGRAPHIQUES

PARTIE 1 ■ EMBRYOLOGIE GÉNÉRALE

Figure 2.2 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 2.7A, B / Reprinted with permission from Gelehrter TD, Collins FS, Ginsburg D. *Principles of Medical Genetics*. 2nd ed. Baltimore, MD : Williams & Wilkins ; 1998 : 166.

Figure 2.8 / Courtesy of Dr. Barbara DuPont, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 2.9A, B / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 2.10 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 2.11 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 2.12A-D / Courtesy of Dr. David Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 2.13 / Courtesy of Dr. David Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 2.14 / Courtesy of Dr. R. J. Gorlin, Department of Oral Pathology and Genetics, University of Minnesota.

Figure 2.15A, B / Courtesy of Dr. Barbara DuPont, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 3.5A / Courtesy of Dr. P. Motta, Department of Anatomy, University of Rome.

Figure 3.7A, B / Courtesy of the Carnegie Collection, National Museum of Health and Medicine, Washington, DC.

Figure 3.9A, B / Courtesy of Dr. Caroline Ziomeck, Genzyme Transgenics Corporation, Framingham, MA.

Figure 3.10A / Courtesy of the Carnegie Collection, National Museum of Health and Medicine, Washington, DC.

Figure 4.2 / Courtesy of the Virtual Human Embryo Project (http://virtualhumanembryo.lsuhsc.edu). Provided by John Cork.

Figure 4.5 / Courtesy of the Virtual Human Embryo Project (http://virtualhumanembryo.lsuhsc.edu). Provided by John Cork.

Figure 4.7 / Courtesy of the Virtual Human Embryo Project (http://virtualhumanembryo.lsuhsc.edu). Provided by John Cork.

Figure 4.8 / Modified from Hamilton WJ, Mossman HW. *Human Embryology*. Baltimore, MD : Lippincott Williams & Wilkins ; 1972.

Figure 5.2C / Courtesy of Dr. K. W. Tosney, Molecular, Cellular, and Developmental Biology Department, University of Michigan.

Figure 5.5 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 5.7 / Reprinted with permission from Smith JL, Gestland KM, Schoenwolf GC. Prospective fate map of the mouse primitive streak at 7.5 days of gestation. *Dev Dyn* 1994 ; 201 : 279. Reprinted with permission of Wiley Liss, Inc. A subsidiary of John Wiley and Sons, Inc.

Figure 5.8A, B / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 5.9 / Courtesy of Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 6.1C / Courtesy of the Carnegie Collection, National Museum of Health and Medicine, Washington, DC.

Figure 6.2B, D / Courtesy of Dr. Kohei Shiota, Department of Anatomy and Developmental Biology, Kyoto, Japan.

Figure 6.3B, D / Courtesy of Dr. Kohei Shiota, Department of Anatomy and Developmental Biology, Kyoto, Japan.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 6.5D / Courtesy of Dr. K. W. Tosney, Molecular, Cellular, and Developmental Biology Department, University of Michigan.

Figure 6.7A, C / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 6.7B / Courtesy of Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 6.9 / Courtesy of Dr. K. W. Tosney, Molecular, Cellular, and Developmental Biology Department, University of Michigan.

Figure 6.10 / Courtesy of Dr. K. W. Tosney, Molecular, Cellular, and Developmental Biology Department, University of Michigan.

Figure 6.14 / Modified from Gilbert SF. *Developmental Biology*. 7th ed. Sunderland, MA : Sinauer ; 2003.

Figure 6.16A, B / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 6.20 / Reprinted with permission from Coletta PL, Shimeld SM, Sharpe P. The molecular anatomy of Hox gene expression. *J Anat* 1994 ; 184 : 15.

Figure 6.21A, B / Courtesy of the Carnegie Collection, National Museum of Health and Medicine, Washington, DC.

Figure 6.22 / Courtesy of Dr. E. Blechschmidt, Department of Anatomy, University of Gottingen.

Figure 6.23 / Courtesy of Dr. E. Blechschmidt, Department of Anatomy, University of Gottingen.

Figure 6.24 / Reprinted with permission from Hamilton WJ, Mossman HW. *Human Embryology*. Baltimore, MD : Williams & Wilkins, 1972.

Figure 7.3A-C / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 7.3D / Courtesy of Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 7.4B / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 7.8C / Courtesy of Dr. Don Nakayama, Department of Surgery, University of North Carolina.

Figure 8.4 / Courtesy of Dr. E. Blechschmidt, Department of Anatomy, University of Gottingen.

Figure 8.15 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 8.17A, B / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 8.20 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 8.21 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 8.23A, B / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 9.3 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 9.4 / Courtesy of Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 9.5A, B / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 9.6 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 9.7A-D / Courtesy of Dr. Hytham Imseis, Department of Obstetrics and Gynecology, Mountain Area Health Education Center, Asheville, NC.

Figure 9.8A, B / Courtesy of Dr. Hytham Imseis, Department of Obstetrics and Gynecology, Mountain Area Health Education Center, Asheville, NC.

Figure 9.9A-D / Courtesy of Dr. Jan Byrne, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Utah Health Sciences Center.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

PARTIE 2 ■ ORGANOGENÈSE

Figure 10.3 / Modified from Gilbert SF. *Developmental Biology*. Sunderland, MA : Sinauer Associates, Inc., 2010.

Figure 10.8A, B / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 10.9A / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 10.9B, C / Courtesy of Dr. Michael L. Cunningham, Division of Craniofacial Medicine, Children's Craniofacial Center, University of Washington.

Figure 10.10A / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 10.10B / Courtesy of Dr. J. Jane, Department of Neurosurgery, University of Virginia.

Figure 10.10C / Courtesy of Dr. Michael L. Cunningham, Division of Craniofacial Medicine, Children's Craniofacial Center, University of Washington.

Figure 10.11A, B / Courtesy of Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 10.12 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 10.13 / Courtesy of Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 10.14 / Courtesy of Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 10.15B / Reprinted with permission from Moore KL, Dalley AF. *Clinically Oriented Anatomy*. 5th ed. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

Figure 10.17A, B / Courtesy of Dr. Jan Byrne, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Utah Health Sciences Center.

Figure 11.5 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 11.6 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 12.2A, B / Courtesy of Dr. K. W. Tosney, Molecular, Cellular, and Developmental Biology Department, University of Michigan.

Figure 12.5 / Modified from Gilbert SF. *Developmental Biology*. Sunderland, MA : Sinauer Associates, Inc., 2010.

Figure 12.8 / Reprinted with permission from Moore KL, Dalley AF. *Clinically Oriented Anatomy*. 5th ed. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins.

Figure 12.11 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 12.12A / Courtesy of Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 12.12B / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 12.13A-D / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 12.14 / Courtesy of Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 12.15 / Courtesy of Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 12.16 / Courtesy of Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 12.17 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 15.16 / Reprinted with permission from Agur AMR. *Grant's Atlas of Anatomy*. 10th ed. Baltimore, MD : Lippincott Williams & Wilkins, 1999 : 107.

Figure 15.21 / Modified from Gilbert SF. *Developmental Biology*. Sunderland, MA : Sinauer ; 2006.

Figure 15.31B, C / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 15.31D, E / Courtesy of Dr. Jan Byrne, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Utah Health Sciences Center.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 15.35 / Courtesy of Dr. D. Nakayama, Department of Surgery, University of North Carolina.

Figure 16.8 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 16.9D, E / Reprinted with permission from Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM, eds. *Human Malformations and Related Anomalies*. New York, NY : Oxford University Press, 1993.

Figure 16.11A-C / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 16.16A / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 16.16B / Courtesy of Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 16.34B, C / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 16.36 / Courtesy of Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 17.5C / Courtesy of Prof. Shigehito Yamada, MD, PhD, Congenital Anomaly Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan.

Figure 17.15 / Courtesy of Dr. A. Shaw, Department of Surgery, University of Virginia.

Figure 17.16A-D / Courtesy of Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 17.20 / Courtesy of Dr. A. Shaw, Department of Surgery, University of Virginia.

Figure 17.21C / Courtesy of Prof. Shigehito Yamada, MD, PhD, Congenital Anomaly Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan.

Figure 17.22C, D / Courtesy of Prof. Shigehito Yamada, MD, PhD, Congenital Anomaly Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan.

Figure 17.23C / Courtesy of Prof. Shigehito Yamada, MD, PhD, Congenital Anomaly Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan.

Figure 17.29A, D / Courtesy of Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 17.30A / Courtesy of Prof. Shigehito Yamada, MD, PhD, Congenital Anomaly Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan.

Figure 17.30B, C / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 17.34 / Reprinted with permission from Moore KL, Dalley AF. *Clinically Oriented Anatomy*. 5th ed. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins.

Figure 18.2D / Courtesy of Dr. K. W. Tosney, Molecular, Cellular, and Developmental Biology Department, University of Michigan.

Figure 18.6B / Courtesy of Dr. K. W. Tosney, Molecular, Cellular, and Developmental Biology Department, University of Michigan.

Figure 18.16 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 18.32A, B / Redrawn from Rubenstein JLR, Beachy PA. Patterning of the embryonic forebrain. *Curr Opin Neurobiol* 1998 ; 8 : 18-26.

Figure 18.34 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 18.36 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 18.37A, B / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 18.38 / Courtesy of Dr. J. Warkany. Reprinted with permission from Warkany J. *Congenital Malformations*. Chicago, IL : Year Book Medical Publishers, 1971.

Figure 18.39 / Courtesy of Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 18.42A, B / Reprinted with permission from Moore KL, Dalley AF. *Clinically Oriented Anatomy*. 5th ed. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

Figure 19.8 / Reprinted with permission from Moore KL, Dalley AF. *Clinically Oriented Anatomy*. 5th ed. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Figure 19.10B / Courtesy of Dr. E. Blechschmidt, Department of Anatomy, University of Gottingen.

Figure 19.11A-D / Courtesy of Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 20.2D, E / Courtesy of Dr. K. W. Tosney, Molecular, Cellular, and Developmental Biology Department, University of Michigan.

Figure 20.11 / Courtesy of Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 20.12 / Courtesy of Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Figure 21.2 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 21.4 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Figure 21.6 / Courtesy of Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

GLOSSAIRE DES MOTS-CLÉS

A

Acide folique
Vitamine du groupe B dont l'administration chez la mère (400 µg/j, 2 à 3 mois avant la conception et durant la grossesse) est susceptible de prévenir les anomalies de fermeture du tube neural avec 70 % de chances de succès.

Adénohypophyse
Lobe antérieur glandulaire de l'hypophyse, dérivé de la poche de Rathke.

Allantoïde
Structure vestigiale servant d'organe respiratoire et de zone d'élimination des déchets chez l'oiseau, qui s'étend de la région ventrale du sinus urogénital jusqu'à l'ombilic. Sa partie distale, l'*ouraque*, se transforme en cordon fibreux et devient le ligament ombilical médian. S'il ne s'oblitère pas, l'ouraque donne naissance à une fistule ou à des kystes.

Amélie
Absence complète d'un membre.

Amniocentèse
Technique de prélèvement du liquide amniotique au cours de la grossesse, permettant le dosage de l'α-fœtoprotéine et l'analyse des caractéristiques génétiques des cellules du fœtus tel le caryotype. C'est un examen important permettant de renseigner sur de nombreux paramètres du fœtus dans les grossesses à risque.

Amnios
Membrane d'origine épiblastique tapissant extérieurement la cavité amniotique qui entoure l'embryon puis le fœtus. Le liquide qu'elle sécrète (liquide amniotique) forme une protection hydrostatique pour le fœtus et contribue par sa pression à la dilatation du col durant le travail. Le liquide amniotique peut être analysé pour apporter des informations sur le fœtus.

Anencéphalie
Malformation majeure due à un défaut de fermeture de l'extrémité crâniale de la gouttière neurale, entraînant une dégénérescence tissulaire et une absence totale, ou quasi-totale, de formation de l'encéphale. Toujours léthale. Les données épidémiologiques montrent qu'un traitement préventif par l'acide folique commencé 2 à 3 mois avant la conception (400 µg/j) est susceptible de prévenir la malformation avec 70 % de chances de succès.

Angiogenèse
Formation des vaisseaux sanguins par bourgeonnement à partir de vaisseaux existants.

Annulus fibrosus
Partie périphérique du disque intervertébral constitué de cartilage fibreux.

Anse intestinale primitive
Anse intestinale développée au sein du canal vitellin par l'intestin moyen dans l'axe de l'artère mésentérique supérieure. Elle s'allonge et effectue une rotation autour de cet axe. À la 6e semaine, elle est contenue dans une hernie ombilicale physiologique ayant pour sac le canal vitellin. Elle réintègre la cavité abdominale au début de la 10e semaine.

Anus
Territoire ectoblastique qui s'invagine pour former le tiers inférieur du canal anal. Cette zone est initialement séparée du reste du canal anal par la membrane anale (issue de la membrane cloacale) qui disparaît pour permettre la continuité de ce canal avec l'extérieur.

Apoptose
Mort cellulaire programmée, par exemple pour la formation des doigts.

Aqueduc de Sylvius
Canal de communication mésencéphalique entre le 3e et le 4e ventricule, dont l'obstruction entraîne une hydrocéphalie.

Arcs aortiques
Branches paires du sac aortique participant à la constitution des arcs branchiaux et se terminant dans l'aorte dorsale. Au nombre de 5 paires initialement, ils régressent en grande partie. Les segments restants se remodèlent et contribuent à la formation des vaisseaux de la tête et du cou, de l'aorte et de la circulation pulmonaire.

Arcs branchiaux (pharyngiens)
Zones de tissu mésenchymateux dérivées du mésoblaste et des cellules des crêtes neurales, formant de part et d'autre du pharynx 5 arcs rappelant les branchies du poisson. Ils sont en rapport à l'extérieur avec les poches branchiales ectoblastiques et intérieurement avec les poches branchiales entoblastiques. Tous ensembles, ils donneront des dérivés importants de la face et du cou

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Arrière-cavité des épiploons (bourse omentale)
Diverticule de la cavité péritonéale, créé par la rotation de l'intestin primitif et situé en arrière de l'estomac et du petit épiploon ; elle communique avec cette cavité péritonéale par le hiatus de Winslow.

Atrésie
Absence congénitale d'une ouverture ou d'une lumière d'un viscère creux (atrésie du tube digestif).

B

Blastocyste
Stade du développement au moment de l'implantation au cours duquel les cellules trophoblastiques externes délimitent une sphère remplie de liquide (le blastocèle) et un petit amas de cellules excentrées, le bouton embryonnaire.

Bone morphogenetic proteins (BMPs)
Membres de la famille des facteurs de croissance de type TGF-β (*transforming growth factor* β) intervenant dans la signalisation et la régulation de nombreux événements morphogénétiques importants tels que la dorsalisation du système nerveux central, la formation des os, etc.

Boucle cardiaque
Incurvation du cœur primitif (tube cardiaque) qui positionne le cœur dans la partie gauche du thorax et lui donne une disposition qui préfigure sa forme définitive, avec les oreillettes derrière les ventricules.

Bourrelets endocardiques
Proliférations cellulaires mésenchymateuses recouvertes d'endothélium à l'origine des valvules et d'une partie des cloisons intervenant dans la constitution des cavités cardiaques.

Bourse omentale
Voir Arrière-cavité des épiploons.

Bouton embryonnaire
Blastomères de la partie centrale du blastocyste à partir desquels se développera l'embryon entier.

Brachycéphalie
Type de craniosynostose dans laquelle les sutures coronales se ferment prématurément, résultant en une tête déformée, allongée et de petite taille.

Brachydactylie
Doigts anormalement courts.

Brides amniotiques
Éléments d'amnios qui se détachent et s'enroulent autour des doigts ou des membres provoquant des amputations, ou qui peuvent être avalés par le fœtus entraînant des malformations faciales. Leur origine est inconnue.

C

Canal inguinal
Canal allant de la cavité péritonéale au scrotum, livrant passage dans le sexe masculin au cordon spermatique, au testicule et à ses annexes. Dans le sexe féminin, il existe un canal inguinal dans lequel se trouve le ligament rond de l'ovaire.

Canal mésonéphrotique (canal de Wolff)
Canal excréteur du mésonéphros, qui régresse dans le sexe féminin et qui donne épididyme, canal déférent, vésicules séminales et canaux éjaculateurs dans le sexe masculin.

Canal paramésonéphrotique ou canal de Müller
Canal parallèle au canal de Wolff présent dans la cavité abdominale et se terminant dans le sinus urogénital à sa face postérieure. Il régresse dans le sexe masculin. Dans le sexe féminin, il donne l'utérus, la trompe de Fallope et la partie supérieure du vagin.

Canal péricardopéritonéal
Passage entre l'abdomen et le thorax situé en arrière du septum transversal et fermé par les membranes pleuropéritonéales lors de la formation du diaphragme.

Canal thyréoglosse
Canal formé sur le trajet de migration de la glande thyroïde du foramen cæcum à l'os hyoïde. Il s'oblitère normalement ; son oblitération incomplète est à l'origine de kystes ou de fistules antérieurs du cou.

Canal vitellin ou canal omphalomésentérique
Canal reliant la vésicule vitelline au sommet de l'anse intestinale primitive. Ce canal disparaît après réintégration de l'anse intestinale dans l'abdomen. Une dégénérescence incomplète laisse persister un diverticule de Meckel, plus rarement des kystes vitellins, de l'intestin grêle à l'ombilic.

Canaux (cônes) efférents
Tubules reliant le *rete testis* aux canaux mésonéphrotiques permettant le passage des spermatozoïdes des tubes séminifères à l'épididyme. Ces canaux dérivent des tubules mésonéphrotiques.

Capacitation
Période de conditionnement du spermatozoïde dans les voies génitales féminines durant environ 7 heures et indispensable à la fécondation.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Capsule de Bowman
Extrémité borgne du néphron en contact avec les capillaires du glomérule rénal, où débute la production de l'urine (urine primitive).

Cartilage de conjugaison, cartilage de croissance
Zone cartilagineuse entre la diaphyse et l'épiphyse, siège de la croissance des os longs, qui produit du tissu osseux par ossification enchondrale jusqu'à ce que les os aient atteint leur taille définitive. Alors le cartilage de conjugaison disparaît.

Caryotype
Identification, comptage et classification des chromosomes.

Cavité choriale
Espace qui se constitue entre le mésoblaste extra-embryonnaire au contact du cytotrophoblaste (somatopleure extra-embryonnaire) et celui qui borde la vésicule vitelline et l'embryon (splanchnopleure extra-embryonnaire). La cavité choriale va progressivement disparaître à la suite de l'expansion de la cavité amniotique et de la fusion de l'amnios avec le chorion.

Cellules alvéolaires
Cellules tapissant les alvéoles pulmonaires, perméables aux échanges gazeux (type I) ou produisant le surfactant (type II).

Cellules germinales primordiales, gonocytes primordiaux
Cellules à l'origine des lignées germinales qui donneront spermatozoïdes et ovocytes. Elles migrent depuis la paroi de la vésicule vitelline dans les crêtes génitales.

Chaînes sympathiques latérovertébrales : troncs sympathiques
Plexus ganglionnaires du système nerveux sympathique situés latéralement au niveau de la paroi postérieure du tronc, de part et d'autre de l'axe vertébral.

Chondrocrâne
Partie du neurocrâne formant la base du crâne, formé par ossification secondaire de maquettes cartilagineuses (ossification enchondrale).

Chorde dorsale
Voir Notochorde.

Chorion
Tissu formé par l'association de la somatopleure extra-embryonnaire du cytotrophoblaste et du syncytiotrophoblaste. Il contribue à la partie fœtale du placenta, dont les villosités choriales et les lacs sanguins.

Chorion lisse
Région du chorion dépourvue de villosités, situé à l'opposé de l'embryon.

Chorion villeux
Région du chorion pourvue de villosités, au voisinage de l'embryon.

Cloaque
Confluent de la partie terminale de l'intestin postérieur et des voies urinaires basses, qui se divisera par cloisonnement en sinus urogénital (en avant) et canal anorectal (en arrière).

Colobome
Malformation oculaire liée à la persistance de la fente colobomique embryonnaire (généralement limitée à l'iris).

Cœlome interne
Cavité créée par la fermeture de la paroi abdominothoracique depuis la région cervicale jusqu'au pelvis. Elle sera cloisonnée par le diaphragme en cavité thoracique et cavité abdominale et par les replis pleuropéricardiques en cavité pleurale et péricardique.

Colonne intermédiaire
Origine des neurones sympathiques (cornes latérales) dans la moelle épinière de T1 à L2.

Compaction
Mécanisme par lequel les cellules au stade morula forment des jonctions serrées pour s'associer étroitement et constituer le liquide du blastocèle.

Corne latérale
Substance grise, lieu d'origine des neurones sympathiques de T1 à L2.

Corpuscule rénal
Association de la capsule de Bowman et du glomérule de Malpighi.

Cotylédon
Compartiments du placenta (de 15 à 20) délimités par les septa intercotylédonaires qui se développent dans les espaces intervilleux. Ces cloisons n'atteignent jamais la plaque choriale, ce qui fait que les cotylédons communiquent entre eux.

Couche marginale
Couche périphérique du tube neural contenant les fibres provenant des neuroblastes (future substance blanche).

Craniosynostose (ou craniosténose)
Malformation du crâne liée à la fermeture prématurée d'une ou de plusieurs sutures de la boîte crânienne, souvent due à une mutation d'un gène du récepteur FGF.

Crête ectoblastique apicale
Épaississement de l'ectoblaste à l'extrémité distale du membre en formation, qui permet le développement du membre en induisant la prolifération et la différenciation du mésoblaste sous-jacent (zone de progression).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Crêtes neurales
Cellules provenant du neurectoblaste sur toute la longueur de la gouttière neurale, qui s'individualisent lors de la fermeture du tube neural et migrent dans d'autres régions du corps. Elles sont à l'origine des ganglions sensitifs des racines rachidiennes postérieures et d'autres éléments au voisinage ou à distance, des sympathogonies et de l'innervation autonome du tube digestif, des cellules de la gaine de Schwann, des cellules pigmentaires (mélanocytes), du squelette de la face, des noyaux de certains nerfs crâniens, des bourrelets endocardiques et de cloisons cardiaques, etc. Elles sont particulièrement sensibles aux agents tératogènes et sont impliquées dans des syndromes malformatifs associant anomalies cardiaques, craniofaciales et neurologiques.

Crête terminale – *Crista terminalis*
Épaisseur de tissu au niveau de l'oreillette droite entre la partie initiale trabéculée de l'oreillette et la partie lisse dérivée du sinus veineux.

Crête (uro)génitale
Prolifération bilatérale du mésoblaste intermédiaire dans la région thoracique et lombaire à l'origine du mésonéphros et de l'ébauche gonadique.

Cryptorchidie
Absence de migration du testicule dans le scrotum (communément dénommée « ectopie testiculaire »).

Cul-de-sac de Douglas
Dépression située au niveau de la cavité péritonéale entre le rectum et le vagin, correspondant à un site classique d'implantation de grossesse extra-utérine (le plus fréquent étant l'ampoule tubaire).

Cul-de-sac utérovésical
Cul-de-sac péritonéal peu profond entre utérus et vessie.

Cytotrophoblaste
Couche interne proliférative du trophoblaste, faite de cellules individualisées.

D

Déformations
Anomalies du développement où les ébauches sont altérées par des contraintes mécaniques, comme par exemple le pied bot varus équin dû à un oligoamnios.

Dermatome
Partie dorsale du somite à l'origine du derme du dos. Les dermatomes sont métamérisés et innervés par le nerf spinal correspondant au métamère d'origine. Cette disposition segmentée se maintient au cours de leur migration lors du développement de l'embryon. Ainsi, chez l'adulte, chaque région ainsi définie au niveau cutané est appelée dermatome et est innervée par le nerf d'origine du somite mis en place chez l'embryon.

Diaphyse
Partie centrale d'un os long.

Diencéphale
Dérivé de la portion caudale du prosencéphale qui va former principalement le thalamus, l'hypothalamus, le lobe postérieur de l'hypophyse et le pédicule optique.

Dihydrotestostérone
Dérivé de la testostérone responsable de la différenciation du canal de Wolff et des organes génitaux externes.

Diploïde
Stock normal en chromosomes dans une cellule somatique. Dans ces cellules, les chromosomes apparaissent sous forme de 23 paires homologues (sauf pour le chromosome Y) pour constituer le stock normal de 46 chromosomes.

Disque intervertébral
Disque situé entre deux corps vertébraux adjacents, constitué d'un noyau central gélatineux, le *nucleus pulposus*, et d'un anneau fibreux périphérique, l'*annulus fibrosus*.

Disruption
Terme utilisé par les auteurs anglo-saxons (inusité en français) pour désigner les malformations secondaires à une destruction ou une altération d'ébauches normalement constituées (par exemple à la suite d'accidents vasculaires), se distinguant des malformations par agénésie (exemple atrésies du tube digestif ou destruction des membres par des brides amniotiques).

Domaine abaxial
Domaine mésoblastique composé de mésoblaste latéral associé à des cellules issues du somite (région du sclérotome et du myotome), qui ont migré au-delà de la frontière somitique latérale.

Domaine primaxial
Domaine mésoblastique autour du tube neural, qui contient uniquement des cellules provenant du mésoblaste paraxial.

Dysgénésie caudale (sirénomélie)
Polymalformation causée par une production insuffisante de mésoblaste par la ligne primitive. En conséquence, il n'y a pas assez de cellules pour former la partie basse du corps, de manière telle que l'on observe une fusion des membres inférieurs. Une agénésie rénale est généralement la cause de la mort. Cette anomalie est plus fréquente chez les enfants de mère souffrant de diabète insulinodépendant.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Dysmorphologie
Approche globale et intégrée de l'étude des causes, pronostic, traitement et prévention des anomalies congénitales syndromiques.

E

Ectoblaste (ectoderme)
Feuillet de l'embryon tridermique, à l'origine notamment de la peau, des poils, du système nerveux central et de nombreuses autres structures.

Ectopia cordis
Absence de la paroi thoracique dans sa partie ventrale, due à des anomalies de fermeture des plis latéraux au niveau du thorax et conduisant à un positionnement ectopique du cœur à l'extérieur du thorax.

Ectopique
Se dit d'un organe ou d'éléments tissulaires positionnés en situation anormale.

Ectrodactylie
Absence d'un ou de plusieurs doigts.

Embryogenèse
Voir Organogenèse.

Endoderme (entoblaste) viscéral antérieur
Accumulation de cellules entoblastiques à la partie antérieure du disque didermique responsable de l'induction de la région céphalique à travers la production de facteurs de transcription, tels *OTX2*, *LIM1* et *HESX1*.

Enhancers
Éléments régulateurs au niveau de l'ADN qui activent l'utilisation de promoteurs, contrôlent leur efficacité et régulent l'activité transcriptionnelle.

Entoblaste (endoderme)
Feuillet de l'embryon tridermique à l'origine principalement de l'intestin primitif et de ses dérivés (tube digestif et autres dérivés).

Épiblaste
Feuillet dorsal de l'embryon didermique (2e semaine du développement) à l'origine de tous les tissus intra-embryonnaires. L'hypoblaste constitue le feuillet ventral.

Épididyme
Annexe du testicule dérivée du canal de Wolff, lieu de stockage des spermatozoïdes.

Épiphyse
Extrémité d'un os long.

Epiploon (omentum)
Feuillet de péritoine passant de l'estomac au foie (petit épiploon, omentum), ou de l'estomac au côlon transverse et au-delà (grand épiploon, omentum).

Épissage alternatif
Processus qui enlève (épissage) des transcrits d'introns pour produire différentes protéines à partir d'un même gène.

Exon
Région d'un gène pouvant être traduite en protéine.

Exstrophie vésicale
Défaut de fermeture de la paroi ventrale abdominale en position pelvienne, liée à une absence de fusion des plis latéraux et provoquant une protrusion de la vessie à travers le déficit de la paroi.

F

Facteurs de croissance
Protéines agissant comme molécules de signalisation, qui sont généralement sécrétées, et dont le signal est transduit dans les cellules cibles par des récepteurs.

Facteurs de croissance fibroblastiques (*fibroblast growth factors* – FGFs)
Protéines de signalisation appartenant à une famille comprenant plus de 15 membres. Ces protéines sont impliquées dans de nombreux événements lors de l'embryogenèse, dont la formation des sutures et des os du crâne. Les mutations des gènes de leurs récepteurs (FGFRs) sont responsables d'anomalies craniofaciales variées, dont différentes formes de craniosynostose.

Facteurs de transcription
Protéines ayant des sites de liaison à l'ADN qui régulent l'expression de gènes situés en aval.

Fentes branchiales (poches branchiales [ou pharyngiennes] ectoblastique)
Dépressions tapissées d'ectoblaste séparant les arcs branchiaux.

Feuillets de l'embryon tridermique
Ectoblaste, mésoblaste et entoblaste, tous dérivés de l'épiblaste de l'embryon didermique au cours de la gastrulation. Toutes les structures de l'embryon dérivent de ces trois feuillets.

Fistule
Communication anormale entre deux organes creux ou avec l'extérieur.

Fontanelle
Espace au niveau de la boîte crânienne correspondant de manière physiologique à l'absence de tissu osseux en période post-natale, car les sutures ne sont pas encore constituées. La plus grande est la fontanelle antérieure où les deux os pariétaux et les deux os frontaux ne sont pas soudés.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Foramen cæcum
Dépression marquant le point de départ de l'ébauche thyroïdienne à l'union du tiers postérieur et des deux tiers antérieurs de la langue.

Foramen ovale (trou de Botal)
Orifice dans la cloison interauriculaire permettant le passage direct du sang de l'oreillette droite vers l'oreillette gauche pendant la vie fœtale et s'obturant normalement lors de la première respiration.

Fosse ovale
Zone déprimée persistant sur le versant droit du septum interauriculaire après fermeture du foramen ovale par apposition du *septum primum* et du *septum secundum*.

Frontière somitique latérale
Frontière entre chaque somite et le feuillet somatique de la lame latérale. Des cellules du myotome et du sclérotome de chaque somite migrent latéralement au-delà de cette limite pour rejoindre le mésoblaste latéral et constituer avec lui le domaine abaxial.

G

Ganglion spinal (rachidien)
Ganglion dérivé des crêtes neurales situé en dehors du canal vertébral, siège des corps cellulaires des neurones sensitifs pour le nerf spinal.

Gastroschisis
Voir Laparoschisis.

Gastrulation
Mise en place des trois feuillets de l'embryon tridermique, ectoblaste, mésoblaste et entoblaste, par invagination de l'épiblaste au niveau du nœud de Hensen (nœud primitif) et de la ligne primitive.

Gènes homéotiques (gènes à homéobox, gène à homéoboîte)
Gènes codant pour des facteurs de transcription et qui contiennent une boîte homéotique, qui code pour un motif de liaison à l'ADN spécifique appelé le domaine homéotique. Ces gènes sont essentiels pour définir les axes embryonnaires, établir les différentes régions du cerveau, déterminer l'origine et le type des organes dérivés de l'intestin primitif, organiser le développement des membres et d'autres phénomènes similaires.

Glomérule rénal (de Malpighi)
Peloton capillaire coiffé par la capsule de Bowman situé à l'extrémité du tube contourné proximal.

Gonocytes primordiaux
Voir Cellules germinales primordiales.

Gouttière péricardopéritonéale (pleuropéritonéale)
Communication entre le thorax et l'abdomen existant derrière le *septum transversum* avant la formation complète du diaphragme.

Grand épiploon/omentum (épiploon gastrocolique)
Repli péritonéal formé à partir du mésentère dorsal, qui part de la grande courbure de l'estomac, descend derrière la paroi abdominale antérieure, se réfléchit en arrière et remonte jusqu'au côlon transverse. Zone de stockage des graisses. Peut cloisonner une infection ou un épanchement péritonéal.

Grande cavité (cavité péritonéale)
Ensemble de la cavité péritonéale hormis l'arrière-cavité des épiploons. Ces deux cavités sont reliées par le hiatus de Winslow.

Gubernaculum testis
Condensation mésenchymateuse amarrant le testicule au plancher du scrotum et attirant le testicule vers le bas, de ce fait responsable de la « migration » extra-abdominale du testicule.

H

Haploïde
Terme utilisé pour indiquer le nombre de chromosomes présents dans les gamètes (23) après la méïose, correspondant à la moitié du nombre existant dans une cellule somatique.

Hiatus de Winslow
Orifice par lequel la bourse omentale s'ouvre dans la grande cavité péritonéale. Son bord libre contient le pédicule hépatique.

Holoprosencéphalie
Anomalie congénitale majeure dans laquelle manque une telle quantité de tissu pour les structures médianes de la face et de l'encéphale qu'il existe, entre autres, une fusion des ventricules latéraux.

Hormone antimüllerienne (facteur antimüllérien)
Substance sécrétée par les cellules de Sertoli, provoquant la régression des canaux de Muller chez l'embryon de sexe masculin.

Hydrocéphalie
Excès de liquide céphalorachidien entraînant une hypertension intracrânienne. Habituellement provoquée par une obstruction de la circulation du LCR, le plus souvent au niveau de l'aqueduc de Sylvius. Lorsqu'elle survient avant la fermeture des sutures, elle entraîne une augmentation du périmètre crânien.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Hyperplasie
Augmentation du nombre de cellules.

Hypertrophie
Augmentation de taille ou de volume d'un organe.

Hypoblaste
Feuillet ventral de l'embryon didermique (2e semaine du développement) à l'origine de la vésicule vitelline et de l'ensemble des tissus extra-embryonnaires.

Hypospadias
Abouchement anormal de l'urètre à la partie ventrale du pénis ou du scrotum.

I

Induction
Processus par lequel une population cellulaire ou un tissu déclenchent la différenciation spécifique d'un autre groupe cellulaire. La première est dite « inducteur », le second, « induit ».

Interactions épithéliomésenchymateuses
Mécanisme impliqué dans la constitution de la plupart des organes. On peut citer l'ectoblaste des membres et le mésenchyme adjacent, l'endoderme de l'intestin primitif et le mésenchyme avoisinant, l'épithélium urétéral et le mésenchyme du métanéphros, etc. Les signaux émis s'échangent d'un type cellulaire à un autre pour réguler la différenciation et l'organogenèse.

Intestin antérieur
Partie de l'intestin primitif allant de la partie caudale du pharynx (membrane pharyngienne) au bourgeon hépatique (inclus), donnant naissance à l'œsophage, à l'estomac, au premier duodénum, au foie et aux voies biliaires, au pancréas, ainsi qu'au bourgeon trachéobronchique et aux poumons.

Intestin moyen
Portion du tube digestif allant du bourgeon hépatique (exclu) aux deux premiers tiers (inclus) du côlon transverse et comprenant la fin du duodénum, le jéjunum iléon, le cæcum, l'appendice, le côlon ascendant, les deux premiers tiers du côlon transverse. Le début du développement est marqué par l'anse intestinale primitive, formée dans l'axe de l'artère mésentérique supérieure, le stade suivant par la rotation de l'anse et la hernie ombilicale physiologique dans le canal vitellin.

Intestin postérieur
Partie de l'intestin allant du tiers distal du côlon transverse au début du canal anal, comprenant le côlon transverse et le côlon descendant, le sigmoïde, le rectum et la partie haute du canal anal.

Intraperitonéal
Se dit des organes appendus dans la cavité péritonéale par un méso.

Intron
Région d'un gène qui ne peut pas être traduite en protéine.

J

Jumeaux dizygotes
Jumeaux provenant de deux ovules (66 % des jumeaux).

Jumeaux monozygotes
Jumeaux provenant d'un ovocyte unique. La séparation peut survenir au stade 2 blastomères ou après la formation du disque embryonnaire, mais elle survient le plus généralement au stade blastocyste.

Juxtacrine (signalisation)
Type de signalisation qui n'utilise pas de protéine diffusible. On en distingue trois types : une protéine (le ligand) réagit avec son récepteur sur une autre cellule ; des ligands de la matrice extracellulaire sécrétés par une cellule interagissent avec une autre ; les cellules interagissent directement par l'intermédiaire de jonctions de type gap.

L

Lame alaire
Zone d'origine des aires sensitives (postérieures) de la moelle épinière et de l'encéphale.

Lame fondamentale
Zones d'origine des aires motrices (antérieures) de la moelle épinière et de l'encéphale.

Lame latérale du mésoblaste (mésoblaste latéral)
Cellules mésoblastiques constituant un feuillet provenant de la migration de l'épiblaste vers la partie caudale de la ligne primitive. Ce feuillet est clivé en somatopleure et splanchnopleure entourant les viscères thoraciques et abdominaux.

Laparoschisis (gastroschisis)
Anomalie de fermeture de la paroi ventrale de l'abdomen résultant d'un défaut de fusion des feuillets latéraux dans la région abdominale, et provoquant une protrusion des anses intestinales et d'autres organes à travers la paroi anormale.

Latéralisation
Établissement, à partir de la gastrulation, du futur positionnement droit, ou gauche, ou bilatéral des organes en voie de différenciation. Des troubles de ces mécanismes entraînent des malformations dues à des anomalies de positionnement des viscères.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Ligament falciforme
Partie du mésentère ventral qui fixe le foie à la paroi abdominale ventrale.

Ligament péritonéal
Épaississement du péritoine qui unit deux viscères, tels la rate et le rein par le ligament splénorénal, le foie et le duodénum par le ligament hépatoduodénal.

Ligament rond du foie
Ligament formé par l'oblitération de la veine ombilicale présente dans le bord libre du ligament falciforme.

Ligand
Molécule de signalisation se fixant sur un récepteur.

Ligne primitive
Étroite rainure médiane qui apparaît sur l'épiblaste à l'extrémité caudale de l'embryon didermique, marquant le début de la gastrulation, par migration des cellules de l'épiblaste pour former l'entoblaste et le mésoblaste.

M

Malformation congénitale
Toute anomalie présente à la naissance, qu'elle soit anatomique, physiologique, métabolique, fonctionnelle ou comportementale.

Malposition
Développement anormal d'un territoire de l'embryon en raison de contraintes mécaniques, tel le pied bot varus équin dû à un espace insuffisant dans la cavité amniotique.

Manteau
Couche centrale du tube neural contenant les neuroblastes (future substance grise).

Massif médian (synonyme de segment intermaxillaire des auteurs anglo-saxons)
Il se forme à partir des bourgeons nasaux internes. Il comprend l'ébauche du philtrum de la lèvre supérieure, de la gencive supérieure portant les 4 incisives et du palais primaire.

Méiose
Division cellulaire au niveau de la lignée germinale permettant la production des gamètes. La méïose comporte deux divisions successives pour produire un gamète haploïde en passant de 46 à 23 chromosomes.

Membrane cloacale
Membrane didermique (épiblaste et hypoblaste sans interposition de mésoblaste) située à l'extrémité caudale du disque embryonnaire, au niveau du cloaque. Elle se divisera en membrane urogénitale et membrane anale lors du cloisonnement du sinus urogénital puis disparaîtra.

Membrane pharyngienne
Membrane didermique (ectoblaste et entoblaste sans interposition de mésoblaste) située à l'extrémité crânial du disque embryonnaire. Elle constituera le fond du *stomodeum* puis disparaîtra lors de la formation du pharynx.

Membranes (chorio-amniotiques)
Ensemble des enveloppes qui se forment lors de l'expansion de la cavité amniotique et de la fusion du chorion et de l'amnios ; elles contribuent par leur pression à la dilatation du col durant le travail.

Méningocèle
Anomalie de fermeture du tube neural due à une aplasie localisée de la voûte crânienne ou d'une vertèbre, livrant passage à une hernie de tissu méningé.

Méningoencéphalocèle
Hernie associant méninges et tissu encéphalique à travers une paroi crânienne incomplètement formée, généralement au niveau de la région occipitale.

Méromélie
Absence d'un segment de membre.

Mésencéphale
Cerveau moyen (une des trois vésicules encéphalique primitives) dont dérivent les pédoncules cérébraux, les tubercules quadrijumeaux et l'aqueduc de Sylvius.

Mésenchyme
Tissu conjonctif embryonnaire, d'origine variée, organisé de manière lâche et composé de cellules de type fibroblastique et d'une matrice extracellulaire.

Mésentère dorsal
Double feuillet péritonéal amarrant l'intestin primitif à la paroi postérieure, depuis la partie basse de l'œsophage jusqu'au rectum et livrant passage aux vaisseaux et nerfs. Point de départ du péritoine dont la disposition anatomique devient complexe du fait de l'allongement, des rotations du tube digestif et des accolements péritonéaux.

Mésentère ventral
Double feuillet péritonéal dérivé du *septum transversum*, reliant le foie d'une part à la paroi antérieure (c'est le ligament falciforme) et d'autre part au gastroduodénum (c'est le petit épiploon).

Méso
Double feuillet péritonéal reliant un viscère à la paroi, ou à un autre viscère, et livrant passage aux vaisseaux sanguins et lymphatiques et aux nerfs. Ils constituent le support des viscères dans l'abdomen.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Mésoblaste (mésoderme)
Feuillet moyen de l'embryon tridermique, à l'origine des vaisseaux, du tissu conjonctif, osseux et d'autres structures variées.

Mésoblaste intermédiaire
Cellules mésoblastiques situées entre le mésoblaste para-axial et la lame latérale. À l'origine des ébauches urogénitales.

Mésoblaste para-axial
Cellules mésoblastiques situées au voisinage de la ligne médiane. À l'origine des somites et des somitomères.

Mésonéphros
Deuxième rein primitif embryonnaire situé dans les régions thoracique et lombaire, fonctionnel à la 4e semaine, régressant au 2e mois tandis que son canal excréteur contribue à la formation des organes génitaux masculins.

Métanéphros
Rein définitif, ébauche du rein de l'adulte. Se développe à partir de la 5e semaine sous forme du blastème métanéphrogène dans la région pelvienne.

Métencéphale
Territoire encéphalique dérivé de la portion crâniale du rhombencéphale (cerveau postérieur). Il donne le pont de Varole et le cervelet.

Mitose
Mécanisme de division par lequel une cellule donne naissance à deux cellules filles contenant chacune 46 chromosomes.

Môle hydatiforme
Formation de tissu placentaire à partir du trophoblaste mais sans embryon. Une môle exprime uniquement les gènes paternels et provient probablement de la fécondation d'un œuf sans noyau, suivi d'une duplication des chromosomes paternels pour restaurer un stock diploïde de chromosomes. Les môles sécrètent une quantité importante d'hCG et peuvent devenir invasives.

Morphogène
Molécule sécrétée à distance qui peut induire une différenciation cellulaire. Un même morphogène peut induire la différenciation de plus d'un type cellulaire en établissant un gradient de concentration.

Myélencéphale
Territoire encéphalique dérivé de la portion caudale du rhombencéphale (cerveau postérieur), qui donnera le bulbe rachidien.

Myéloméningocèle
Protrusion des méninges et de tissu nerveux au niveau d'un déficit de l'arc postérieur des vertèbres (*spina bifida*).

Myotome
Partie du somite, à l'origine des muscles, formée de myocytes dérivés des régions ventrolatérale et dorsomédiale du somite qui fusionnent au voisinage du dermatome. Ces cellules restent dans le domaine primaxial et forment les muscles du dos, les muscles intercostaux et cervicaux et quelques muscles de la ceinture scapulaire.

N

Néphron
Unité fonctionnelle du rein formée par les tubes contournés proximal et distal, l'anse de Henlé, la capsule de Bowman et le glomérule.

Nerf crânien
Douze paires de nerfs associés à l'encéphale et dérivant du tronc cérébral, à l'exception des nerfs optique et olfactif.

Nerf rachidien (nerf spinal)
Nerf formé de la réunion de la racine rachidienne antérieure motrice et de la racine rachidienne postérieure sensitive.

Nerfs splanchniques
Nerfs renfermant les fibres préganglionnaires sympathiques et parasympathiques thoraciques (nerfs splanchniques sympathiques grands [T5-T9], petits [T10-11] et inférieur [T12]), lombaires (L1-L2) (sympathiques) et sacrées (S2-S4) (parasympathiques).

Neurocrâne
Partie du crâne constituant la boîte crânienne, par opposition au viscérocrâne, qui constitue la face. Il comprend le neurocrâne membraneux, formé par ossification membraneuse (os plats de la voûte), et le chondrocrâne (os de la base), formé par ossification enchondrale.

Neuromères
Segments métamérisés de l'encéphale associés aux somitomères. Particulièrement développés au niveau du cerveau postérieur (rhombomères).

Neuropores
Orifices crânial et caudal du tube neural avant sa fermeture complète.

Neurulation
Processus de transformation de la plaque neurale en tube neural, du début de la 3e semaine au 28e jour. Les anomalies d'évolution de la plaque neurale entraînent des anomalies de fermeture du tube neural tels l'anencéphalie et le *spina bifida*.

Nœud de Hensen (nœud primitif)
Renflement centré par une petite dépression délimitant l'extrémité crânial de la ligne primitive, connu comme l'organisateur, car il induit et régule des mécanismes majeurs de développement, telles la latéralisation et la formation de la notochorde.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Notochorde ou chorde dorsale
Cordon cellulaire plein s'étendant sur la ligne médiane du nœud de Hensen à la plaque préchordale, sous la plaque neurale et provenant de l'invagination de l'épiblaste lors de la gastrulation. Elle induit la formation de la plaque neurale, des régions ventrales de l'encéphale et de la moelle épinière, et la différenciation du sclérotome pour former l'axe vertébral. La principale molécule signal de la notochorde est *Sonic hedgehog*.

Nucléosome
Unité de structure de base de la chromatine, constituée d'un complexe protéinique d'histones et d'environ 140 paires de bases d'ADN.

Nucleus pulposus
Portion gélatineuse centrale du disque intervertébral, dérivé de la notochorde.

O

Omentum
Voir Épiploon.

Omphalocèle
Malformation de la paroi ventrale de l'abdomen correspondant à une absence de réintégration dans la cavité abdominale des anses intestinales herniées de manière physiologique dans le cordon ombilical vers la 10e semaine.

Organogenèse, embryogenèse
Période du développement correspondant à la mise en place des ébauches des organes, essentiellement du début de la 3e semaine à la fin de la 8e semaine du développement, période pendant laquelle les ébauches sont particulièrement sensibles aux agents tératogènes.

Ossification enchondrale
Mécanisme de formation de tissu osseux à travers la mise en place d'une maquette cartilagineuse puis d'une ossification. Ce type de formation de tissu osseux est caractéristique des os des membres et de la base du crâne.

Ossification membraneuse
Différenciation du tissu osseux s'effectuant directement à partir du mésenchyme. Elle concerne les os plats de la voûte du crâne.

Ouraque
Cordon vestigial allant du sommet du sinus urogénital à l'ombilic, provenant du canal allantoïdien, qui normalement régresse pour donner le ligament ombilical médian. Une oblitération incomplète est à l'origine de kystes ou de fistules urinaires ombilicales.

P

Palais primaire
Partie antérieure triangulaire du palais, en avant du canal sphénopalatin, provenant du massif médian (segment intermaxillaire). Il fusionne avec le palais secondaire.

Palais secondaire
Il dérive des processus palatins issus des bourgeons maxillaires (1er arc branchial) et inclut le palais mou et le palais osseux. Il fusionne avec le palais primaire.

Paracrine (signalisation)
Mode de signalisation de cellule à cellule dans lequel les protéines de signalisation sécrétées diffusent à faible distance pour exercer leurs effets sur les cellules cibles.

Parenchyme
Ensemble des cellules spécifiques au sein d'un tissu, qui assurent le fonctionnement d'une glande ou d'un organe.

Pariétal
Appartenant à la paroi d'une cavité.

Parturition
Naissance.

Pédicule embryonnaire
Zone de mésoblaste qui associe l'embryon au placenta en formation. Il contient l'allantoïde et les vaisseaux ombilicaux et sera incorporé dans le cordon ombilical avec la vésicule vitelline et le canal vitellin.

Petit épiploon/omentum
Double feuillet péritonéal formant une partie du mésentère ventral qui s'étend du foie à la partie proximale du duodénum et à la petite courbure de l'estomac.

Phénotype
Caractéristiques physiques d'un individu.

Phocomélie
Absence d'un segment de membre (variété de méromélie) dans laquelle les os longs manquent, ou sont très courts, conduisant à l'attache des mains ou des pieds au voisinage direct du corps.

Placode
Zone d'épaississement de l'ectoblaste à l'endroit où va former un organe des sens ou un ganglion (exemples : placode olfactive, placode otique, placode optique, placode épibranchiale).

Placodes épibranchiales
Épaississements de l'ectoblaste des arcs branchiaux à l'origine des noyaux sensitifs de 4 nerfs crâniens (V, VII, IX et X).

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Plaque préchordale
Amas de cellules mésoblastiques situé entre la membrane pharyngienne et l'extrémité crâniale de la notochorde. Ces cellules sont les premières à avoir traversé la ligne primitive. Elles jouent un rôle majeur dans l'induction du cerveau antérieur. La molécule signal est *Sonic hedgehog*.

Plexus choroïdes
Formations vasculaires situées dans les ventricules cérébraux et produisant le liquide céphalorachidien.

Plis pleuropéricardiques
Expansions du mésoblaste de la paroi latérale du corps vers la ligne médiane qui vient séparer la cavité pleurale de la cavité péricardique. Ils entraînent avec eux le nerf phrénique ; ils contribuent à la formation du péricarde pariétal (fibreux).

Plis pleuropéritonéaux
Expansions du mésoblaste de la paroi latérale du corps vers le *septum transversum* et le méso-œsophage, fermant les gouttières pleuropéritonéales lors de la formation du diaphragme.

Poches branchiales entoblastiques
Dépressions tapissées d'entoblaste séparant les arcs branchiaux à l'intérieur du pharynx.

Poche de Rathke
Évagination de l'ectoblaste au niveau du toit du *stomodeum* qui donnera naissance à l'adénohypophyse.

Polydactylie
Doigts surnuméraires.

Premier champ cardiaque, champ cardiaque primitif
Il correspond aux cellules cardiaques progénitrices qui ont migré au niveau de la ligne primitive et se sont positionnées dans la splanchnopleure en une disposition en fer à cheval, en avant de la plaque neurale. Ces cellules se regroupent pour former le tube cardiaque primitif à la source de la plus grande partie des oreillettes, et des ventricules.

Processus vaginal
Évagination du péritoine qui précède le testicule dans le canal inguinal. Une fois le scrotum atteint, il existe une oblitération qui l'isole de la cavité abdominale pour former la vaginale du testicule. En l'absence de fermeture, il peut exister une voie de passage avec un risque d'une hernie des anses intestinales dans le scrotum (hernie inguinale).

Pronéphros
Premier rein primitif embryonnaire, présent dans la région cervicale, constitué seulement de quelques néphrotomes d'aspect vestigial non fonctionnel.

Prosencéphale
Une des trois vésicules encéphaliques primitives qui se divisera pour donner le télencéphale et le diencéphale.

Pseudohermaphrodisme
Situation pathologique au cours de laquelle il y a une discordance entre le sexe phénotypique et le sexe génétique. Le pseudohermaphrodisme féminin est généralement dû à une masculinisation par des anomalies de la corticosurrénale (telle l'hyperplasie congénitale des surrénales). Une des causes du pseudohermaphrodisme masculin est le syndrome d'insensibilité aux androgènes (dû à une mutation du gène du récepteur des androgènes) qui rend les ébauches des organes génitaux externes non réceptifs aux effets de la dihydrotestostérone.

R

Racine antérieure
Fibres nerveuses motrices du nerf rachidien qui ont leur origine dans la corne antérieure de la moelle.

Racine postérieure
Fibres nerveuses sensitives du nerf rachidien qui ont leur relais dans le ganglion rachidien, renflement de cette racine.

Rameaux communicants blancs
Fibres nerveuses myélinisées reliant la chaîne sympathique latérovertébrale aux nerfs rachidiens de T1 à L2.

Rameaux communicants gris
Fibres nerveuses amyéliniques post-ganglionnaires reliant à tous les étages de la moelle la chaîne sympathique latérovertébrale aux nerfs rachidiens.

Rameau dorsal primaire
Branche dorsale du nerf spinal innervant les muscles du dos, dérivés du domaine primaxial et les téguments associés.

Rameau ventral primaire
Branche ventrale du nerf spinal destinée aux muscles du tronc et des membres, à l'exception des muscles du dos qui sont innervés par le rameau dorsal primitif.

Réaction acrosomale
Libération d'enzymes à partir de l'acrosome qui contribue à la pénétration du spermatozoïde dans la zone pellucide. Les protéines de la zone pellucide induisent la *zona reaction* à la suite de cette pénétration.

Région promotrice
Région en amont du gène liant l'ARN polymérase pour initier la transcription.

Rétropéritonéal
En arrière du péritoine.

Rhombencéphale
Une des trois vésicules encéphaliques primitive qui donnera naissance au métencéphale et au myélencéphale.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Rhombomère
Un rhombomère correspond à un des huit segments métamérisés (neuromère) formant le rhombencéphale qui contribue aux nerfs crâniens et donnent naissance aux cellules des crêtes neurales migrant dans les arcs branchiaux.

S

Scaphocéphalie
Type de craniosynostose dans laquelle la suture sagittale se ferme prématurément conduisant à une tête anormalement allongée et étroite.

Sclérotome
Portion ventromédiale des somites, à l'origine des vertèbres.

Second champ cardiaque
Regroupement de cellules cardiaques progénitrices au niveau de la splanchnopleure au voisinage du plancher de la partie postérieure du pharynx. Sa mise en place est régulée par les cellules des crêtes neurales qui envahissent ce territoire. Le second champ cardiaque contribue à la formation de l'oreillette droite et de la voie d'éjection (cône et tronc artériel).

Septum primum
Premier en date d'apparition des septa intervenant dans le cloisonnement de l'oreillette primitive. Il provient du toit de l'oreille commune. Il est partiellement détruit par apoptose avant d'atteindre les bourrelets auriculoventriculaires, laissant place à l'*ostium secundum*. La partie non détruite formera la valve du foramen ovale.

Septum secundum
Second en date d'apparition des septa intervenant dans le cloisonnement de l'oreillette primitive, à partir du toit de l'oreillette commune en direction des bourrelets auriculoventriculaires. Il n'entre pas en contact avec ces bourrelets. Il se développe à droite du *septum primum* créant avec lui une fente oblique constituant le foramen ovale (trou de Botal), shuntant le sang de l'oreillette droite vers l'oreillette gauche. À la naissance, l'apposition des deux septa conduit à la séparation des deux oreillettes et à la circulation de type adulte.

Septum trachéo-œsophagien
Septum séparant l'ébauche de la trachée (bourgeon trachéobronchique) de l'intestin primitif.

Septum transversum
Épaisse lame mésoblastique à l'origine du centre phrénique, située initialement en avant du cœur, mais qui est repositionnée par la plicature longitudinale entre le cœur et le pédicule embryonnaire. Elle donne naissance à la partie tendineuse du diaphragme, au tissu conjonctif du foie et au mésentère ventral.

Septum urorectal
Prolifération mésoblastique en forme d'éperon progressant en direction craniocaudale et divisant le cloaque en rectum et sinus urogénital. Son extrémité caudale forme le noyau fibreux du périné.

Situs inversus
Inversion complète de polarité et de positionnement droite-gauche des organes.

Somatopleure
Feuillet viscéral du mésoblaste latéral.

Somites
Éléments métamérisés du mésoblaste para-axial à l'origine des vertèbres, de la musculature du dos et de la paroi du tronc, et du derme.

Somitomères (ou somatomères)
Éléments incomplètement métamérisés du mésoblaste para-axial dans la région crâniale, à l'origine du squelette et de la musculature du crâne et de la face.

Sonic hedgehog
Protéine sécrétée agissant comme un morphogène au niveau de différents territoires embryonnaires, dont les membres, les somites, la formation du tube digestif, et la mise en place de l'axe médian dans le système nerveux central.

Splanchnopleure
Feuillet viscéral du mésoblaste latéral.

Spina bifida
Anomalie de fermeture du tube neural qui inclut un défaut de développement de l'arc postérieur de la vertèbre, avec ou sans anomalie du tissu nerveux. Si seules les vertèbres sont concernées, on parle de *spina bifida occulta* car cette anomalie est recouverte par la peau et invisible extérieurement. Si le tube neural est concerné, on peut avoir différentes formes (méningocèle, myéloméningocèle). Le traitement de la mère 3 mois avant la grossesse et durant la grossesse par l'acide folique (400 µg/j) permettrait de réduire de 70 % la survenue de ces anomalies.

Sténose
Rétrécissement d'un canal, d'un vaisseau, d'un organe creux ou d'un orifice.

Stomodeum
Cavité buccale primitive délimitée par les bourgeons faciaux et bordée d'ectoblaste, séparée du pharynx par la membrane pharyngienne qui disparaîtra secondairement.

Stroma
Tissu conjonctif de soutien d'une glande ou d'un organe, en constituant la trame mais sans rôle spécifique dans son fonctionnement.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Surfactant
Phospholipides sécrétés à partir de la fin du 6e mois par les alvéoles pulmonaires (cellules épithéliales alvéolaires de type II) ayant la propriété de réduire la tension superficielle, essentielle pour la respiration. Un déficit de production chez le prématuré entraîne des détresses respiratoires.

Suture
Petite zone de tissu conjonctif qui sépare puis associe les os plats du crâne permettant la déformation de la boîte crânienne lors de l'accouchement, puis l'adaptation de son volume lors de l'expansion post-natale de l'encéphale.

Syncytiotrophoblaste
Couche externe du trophoblaste, faite de cellules multinucléées, qui envahit l'endomètre.

Syndactylie
Fusion (ou plus exactement absence de séparation) des doigts.

Syndrome (pluri)malformatif
Association d'anomalies ou de malformations différentes liées par une cause commune (trisomie 21, syndrome d'alcoolisme fœtal).

Système nerveux autonome (végétatif)
Ensemble des systèmes sympathique et parasympathique contrôlant en particulier le fonctionnement des muscles lisses et des glandes.

T

Télencéphale
Première partie de l'encéphale dérivant du prosencéphale, à l'origine des hémisphères cérébraux.

Tératogène
Se dit des agents ou conditions d'environnement susceptibles de provoquer des malformations congénitales, tels certains médicaments ou facteurs d'environnement.

Tératologie
Étude des causes et des moyens de prévention des malformations congénitales.

Tératome
Tumeur contenant des cellules embryonnaires dérivées des trois feuillets embryonnaires. Elle peut provenir de résidus de la ligne primitive ou de cellules germinales qui ne migrent pas correctement dans les crêtes génitales. Les plus fréquentes se situent dans la région sacrée.

Tronc cérébral
Partie basse de l'encéphale incluant les dérivés du myélencéphale, le pont et le mésencéphale.

Trophoblaste
Couche de cellules périphériques qui se différencient lors du stade blastocyste entourant le blastocèle, distincte du bouton embryonnaire, et à l'origine du placenta.

V

Vasculogenèse
Formation *de novo* de vaisseaux sanguins à partir d'amas angioformateurs.

Veines cardinales
Système de drainage veineux de la tête et du corps de l'embryon, fonctionnel de la fin de la 3e semaine au début de la 4e, comportant les veines cardinales antérieures, postérieures et communes, à partir desquelles se constitueront par la suite les veines définitives.

Vésicules encéphaliques
Une fois le tube neural fermé, la partie crâniale se développe sous forme de trois cavités primitives remplies de liquide céphalorachidien : le prosencéphale, le mésencéphale et le rhombencéphale. Ces trois vésicules en donneront six définitives : le prosencéphale donne le télencéphale (deux hémisphères cérébraux) et le diencéphale ; le mésencéphale reste tel quel, et le rhombencéphale donnera le métencéphale et le myélencéphale.

Vésicule vitelline ou vésicule ombilicale
Structure située ventralement chez l'embryon didermique, provenant de l'hypoblaste. Les angioblastes prennent naissance dans le mésoblaste qui l'entoure. Lors de la mise en place du tube digestif, elle reste appendue à l'intestin moyen par le canal vitellin qui s'oblitérera à la fin du développement.

Viscérocrâne
Squelette de la face.

Z

Zone d'activité polarisante
Population de cellules mésodermiques situées à l'extrémité du membre à proximité de la crête apicale ectodermique, et qui détermine la polarisation antéropostérieure du membre.

Zone (couche/voile) marginale
Zone périphérique du tube neural contenant des fibres nerveuses, future substance blanche.

Zone de progression
Zone de prolifération du mésenchyme au voisinage direct de la crête ectoblastique apicale. À travers une signalisation de type FGF, la zone ectoblastique apicale maintient la zone de progression et permet le développement proximodistal du membre.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

INDEX

A

Abaxial 189.
Accident vasculaire 290.
Accutane (voir Isotrétinoïne).
Achondroplasie 179.
Acide
- folique 163.
- gamma-amino-butyrique 10.
- rétinoïque 85, 96, 203, 219, 229, 259, 389.
- valproïque 158.

Acromégalie 183.
Acrosome 37.
Actine 8.
Activine 9.
ADN 3, 104.
Adrénaline 10, 403.
Agénésie radiale 208.
Agénésie rénale 303.
Âge osseux 205.
Aire
- cardiaque 213.
- motrice 366.
- sensitive 366.

Albuginée 311.
Alcool 159, 229.
Alcoolisme 162.
Allantoïde 139, 267.
Allèle 29.
Alphafœtoprotéine 166.
Alvéole pulmonaire 264.
Amas cellulaires angioformateurs 99.
Ambiguïté des organes génitaux externes 323.
Amélie 205.
Amnioblaste 59.
Amniocentèse 163, 166.
Amnios 139.
Amphétamine 159.
Ampoule 411.
Amygdale palatine 339.
Anasarque fœtoplacentaire 137.
Androgène 160.
Anencéphalie 92, 392.
Aneuploïdie 21.
Angioblaste 100.
Angiogenèse 99, 241.
Angiotensin converting enzyme (ACE) 159.
Aniridie 428.
Ankyloglossie 347.
Anneau de constriction 140.
Anneau ombilical primitif 139.
Annulus fibrosus 185.
Anomalie(s)
- chromosomiques 21, 130.
- d'Ebstein 231.
- de fermeture de la paroi abdominale 103.
- de fermeture de la paroi ventrale 116.
- de fermeture du tube neural 92, 374.
- déficitaire transverse 208.
- de la différenciation sexuelle 323.
- de nombre des chromosomes 21, 38.
- de pigmentation 432.
- de position du rein 305.
- de structure des chromosomes 26, 38.
- d'implantation 64.
- du blastocyste 67.

Anophtalmie 428.
Anse
- de Henlé 301.
- intestinale 127.
- intestinale primitive 283.

Antennapedia 104.
Anterior neural ridge 390.
Anticoagulants 159.
Anticonvulsivants 158, 357.
Anticorps maternels 137.
Antigène RhD 137.
Antipsychotiques 158.
Antrum 33.
Anxiolytiques 158.
Aorte dorsale 213.
Aorte ventrale 241.
Aphaquie 428.
Aplasie de la musculature abdominale 195.
Apophyse
- épineuse 183.
- styloïde 336.
- zygomatique 336.

Apoptose 198.
Appareil branchial 331.
Appendice
- cæcal 286.
- pré-auriculaire 416.
- testiculaire 315.

Appendix epididymis 315.
Aqueduc de Sylvius 366.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Arc(s)
- aortique 241, 243.
- branchiaux 106, 261, 333.
- hyoïdien 336.
- mandibulaire 176, 334.
- pulmonaire 243.

Archipallium 385.
ARN polymérase 4.
Artère(s)
- centrale de la rétine 425.
- coronaires 244.
- de l'étrier 243.
- de l'os hyoïde 243.
- iliaques internes 244, 292.
- iliaques primitives 244.
- maxillaire interne 243.
- mésentérique inférieure 292.
- mésentérique supérieure 244, 278, 283.
- ombilicales 244, 254.
- pulmonaire 239, 241.
- rénales surnuméraires 305.
- sous-clavière droite rétro-œsophagienne 245.
- vésicales 254.
- vésicales supérieures 244.
- vitellines 244.

Articulations 199-200.
Astrocytes 368.
Atrésie
- de l'œsophage 260, 272.
- des voies biliaires 281.
- du col 320.
- en pelure de pomme 291.
- et sténose du tube digestif 290.
- rectale 293.
- tricuspidienne 231.
- valvulaire 239.

Atrichie 435.
Auricule 225.
Avortement spontané 21, 54.
Axes corporels embryonnaires 73.
Axone 368.

B

Barrière placentaire 137-138.
Barrière respiratoire 263.
Bassinet 300.
Bâtonnet 419.
Bec-de-lièvre et division palatine 354.
Bec-de-lièvre médian 355.
Bithorax 104.
Blastème métanéphrogène 299.
Blastocèle 51.
Blastocyste 51, 59.
Blastomère 51.
Bone morphogenetic proteins (BMP) 9, 73, 98, 202, 302, 341.
Boucle cardiaque 215.
Bourgeon(s)
- bronchiques 262.
- des dents permanentes 360.
- des membres 197.
- faciaux 349.
- frontal 333, 349.
- mandibulaires 333, 350.
- maxillaires 333, 349-350.
- nasaux 333, 350.
- urétéral 300.

Bourrelet(s)
- aorticopulmonaires 233.
- endocardiques 222, 227, 230.
- génitaux 320-321.
- neural antérieur 390.
- scrotaux 321.

Bourse omentale 273.
Bouton embryonnaire 51, 59.
Brachycéphalie 179.
Brachydactylie 206.
Brachyury 74.
Bradykinine 254.
Branche mandibulaire du trijumeau 336.
Brides amniotiques 140, 208.
Bronches 262.
Bulbe(s)
- olfactifs 385.
- pileux 433.
- rachidien 365, 376.
- sinovaginaux 318.

C

Caduque 133-134.
Cæcum mobile 287.
Calcitonine 340.
Calice 300.
Canal(aux)
- anal 292.
- artériel 243, 245.
- auriculoventriculaire 216, 227.
- auriculoventriculaire commun 230.
- cholédoque 279.
- cochléaire 407.
- collecteurs 299.
- cystique 279.
- déférent 312.
- de Müller 313.
- de Santorini 282.
- de Wirsung 282.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

- de Wolff 297, 308, 313.
- efférent 312.
- éjaculateur 307, 315.
- endolymphatique 407.
- épendymaire 365.
- galactophores 435.
- hépatique accessoire 281.
- lacrymonasal 350.
- mésonéphrotique 297, 313.
- omphalomésentérique ou vitellin 103.
- palatin antérieur 351.
- péricardopéritonéal 118, 262.
- pleuropéritonéal 118.
- reuniens 407.
- semi-circulaire 407, 411.
- thoracique 254.
- thyréoglosse 347.
- utérovaginal 315.
- veineux d'Arantius 249, 252.
- vitellin 139.

Capacitation 47.
Capillaires sinusoïdes 61.
Capsule articulaire 200.
Capsule de Bowman 297.
Cardiomyopathie hypertrophique 229.
Carence maternelle en iode 162.
Carences nutritionnelles 161.
Cartilage(s)
- aryténoïde 261.
- cricoïde 261.
- de conjugaison 199.
- de Meckel 176, 336.
- de Reichert 336.
- thyroïde 261.

Caryotype 29.
Cataracte congénitale 428.
Cavité
- amniotique 59.
- choriale 61, 64.
- exocœlomique 60.
- folliculaire 33.
- péricardique 118, 213.

Cellules
- C de la thyroïde 340.
- cardiaques progénitrices 211.
- chromaffines 402.
- de Kupffer 279.
- de la granulosa 33.
- de la névroglie 368.
- de Leydig 312.
- de Schwann 88, 371.
- de Sertoli 37, 40, 312.
- des crêtes neurales 88, 178, 233, 241, 344, 369, 395, 402, 432.
- folliculaires 312.
- germinales primordiales 17, 310.
- microgliales 369.
- multipolaires 419.
- multipotentes 53.
- neuroépithéliales 366.
- parafolliculaires 340.
- pluripotentes 53.
- sensorielles auditives 408.
- souches adultes 53.
- souches hématopoïétiques 99.
- souches embryonnaires 53.
- transplantation de cellules souches 167.

Cémentoblaste 359.
CELSR 12.
Cerberus 73.
Cervelet 379.
Chambre antérieure de l'œil 424.
Chambre intervilleuse 132.
Champs cardiaques 211-212.
Chiasma 20.
Chiasma optique 388.
Chirurgie fœtale 167.
Choanes 357.
Cholestérol 10, 392.
Chondroblaste 173.
Chondrocrâne 174, 176.
Chordin 73, 85.
Choriocarcinome 67.
Choriocentèse 166.
Chorion 131, 432.
- *frondosum* 133.
- lisse 133.
- villeux 133.

Choroïde 424.
Chromatide 18.
Chromatine 3.
Chromosome(s) 18, 49.
- homologues 18, 38.
- sexuels 18.
- X 5, 18.
- Y 18.

Ciliopathie 303.
Circulation
- fœtale 252.
- placentaire 136.
- porte 252.
- utéroplacentaire 61.

Citerne lymphatique 254.
Citrate de clomiphène 50.
Clarté nucale 164.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Clitoris 322.
Cloaque 103.
Cloche dentaire 358.
Clomid® 50.
Clonage 53.
Coarctation de l'aorte 245.
Cocaïne 159.
Cochlée 407.
Codéïne 159.
Cœlome externe 94.
Cœlome extra-embryonnaire 61.
Cœur triloculaire biventriculaire 230.
COL1A1, COL1A2 207.
Col de l'utérus 316, 328.
Collagène 8, 207.
Collecteur lymphatique 254.
Colliculus 381.
Colobome 427.
Colonne vertébrale 183.
Commissures 386.
Complexe homéotique 104.
Complexes synaptonémaux (voir Synapsis).
Conduit auditif externe 339-340, 412.
Conduit veineux 249.
Cône 419.
Cône artériel 216, 233.
Connexine 8.
Contraceptifs oraux 161.
Convergence-extension 10.
Coque cytotrophoblastique externe 81.
Cordes vocales 262.
Cordon(s)
- médullaires 311.
- néphrogène 98.
- ombilical 64, 81, 139.
- sexuels cortical 312.
- sexuels primitifs 311.
- testiculaires 311.

Cornée 424.
Corona radiata 47.
Corps calleux 388.
Corps ciliaire 420.
Corps jaune 46, 138.
Corps jaune de grossesse 47.
Corps ultimobranchial 340, 347.
Corps vitré 424.
Corpus albicans 46.
Corpuscule rénal 297.
Cortex cérébral 385.
Cortex surrénalien 402.
Cortisone 161.
Côtes 186.
Cotylédon 135.
Courbure
- céphalique 364.
- cervicale 185, 364.
- lombaire 185.
- thoracique et sacrée 185.

Crâne 174.
Cranioschisis 178.
Cranioténose 179.
Craniosynostose 179.
Crémaster 325.
Crête(s)
- acoustique 411.
- ampullaire 411.
- bulboventriculaire 227.
- conoventriculaire 227.
- ectoblastique apicale 197.
- génitales 310.
- neurales 88, 193, 238, 331, 344, 369.
- œsotrachéales 260.
- terminale 220.

Crétinisme 162.
Crista dividens 252.
Cristallin 92, 424.
Crosse aortique droite 246.
Crossing over 19.
Cryptorchidie 327.
Cumulus oophorus 43, 46.
Cupule
- dentaire 357.
- olfactive 350.
- optique 90, 419.

Cycle ovarien 41.
Cyclopie 428.
Cytotrophoblaste 59.

D

Date du terme 129.
DAX1 318.
Défauts de rotation de l'anse intestinale 290.
Déficit en 5α-réductase 324.
Déhydrocholestérol réductase 392.
Délétion chromosomique 26.
Délétion en 22q11 28.
Dendrite 368.
Dents 357.
Dentine 358.
Dermatome 96, 189, 201.
Derme 432.
Dermomyotome 96, 173, 189.
Dernières règles 125.
Desert 9.
Détermination du sexe 49.
Détresse respiratoire 265.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Dextrocardie 217.
Diabète 229.
Diabète maternel 161.
Diagnostic prénatal 163.
Diamètre bipariétal 129.
Diaphragme 118, 120, 279.
Diaphyse 199.
Diencéphale 382.
Diéthylstilbœstrol 138, 160.
Diphénylhydantoïne 158.
Diploïde 21.
Dishevelled 12, 15.
Disque embryonnaire didermique 59, 69.
Disque intervertébral 184.
Diverticule
- allantoïdien 72.
- de Meckel 283, 289.
- hépatique 279.
- respiratoire 259.
Dosage des marqueurs sériques maternels 163.
Double crosse aortique 246.
Ductus caroticus 243.
Duodénum 278.
Duplication de la vésicule biliaire 281.
Duplication du tube digestif 290.
Dysgénésie caudale 77.
Dysgénésie gonadique 324.
Dysmorphologie 151.
Dysostose cléidocrânienne 182.
Dysostose mandibulofaciale 344.
Dysplasie
- multikystique 303.
- squelettique 179.
- thanatophore 182.

E

Échographie 129, 163.
Éclampsie 133.
Ectoblaste 69.
Ectopia cordis 116.
Ectopie cardiaque 239.
Ectrodactylie 206.
Éminence hypobranchiale 346.
Empreinte génomique 5, 28, 67.
Empreintes digitales 432.
Enclume 178, 336, 412.
Endocarde 215.
Endomètre 54.
Enfant post-mature 129.
Enfant prématuré 129, 147.
Engrailed-1 202, 390.
Enjambement 19.
Ensemble TATA 4, 14.
Entérokystome 289.
Entoblaste 69.
Épiblaste 59.
Épicarde 215.
Épiderme 431.
Épididyme 315.
Épiglotte 346.
Épiphyse 199, 382.
Épiploon 270.
Épispadias 309, 321.
Épissage 6.
Épithélioïde 96, 189.
Épithélium dentaire 357.
Époophore 318.
Érythroblaste 137.
Érythroblastose fœtale 137.
Espaces lacunaires (intervilleux) 132.
Estomac 272.
Étrier 412.
Euchromatine 4, 14.
Euploïdie 21.
Exome 30.
Exon 4.
Exstrophie 116, 309.

F

Facteur(s)
- antimüllérien 9, 315.
- β de croissance et de différenciation 9.
- β de la stéroïdogenèse 316.
- de croissance des hépatocytes 302.
- de croissance dérivé des plaquettes 100.
- de croissance fibroblastiques 280.
- de réponse sérique 194.
- de transcription 4.
- maternel pathologique 130.
- nucléaires des hépatocytes 280.
- paracrines de signalisation 9.
- tératogènes 154.
Faisceau de His 240.
Fascia transversalis 325.
Faux nœuds 140.
Fécondation 17, 47.
- conséquences de la 49.
- *in vitro* (FIV) 50.
Fente
- colobomique 424.
- labiale 354.
- palatine 354.
- sternale 186.
Feuillets de l'embryon 59.
Fibres de Purkinje 194.
Fibrilline 207.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Fibroblast growth factor (FGF) 9, 69, 73, 98, 179, 193, 202.
Fibroblaste 173.
Filum terminale 372.
FISH 29.
Fissure choroïdienne 385.
Fissure oblique de la face 355.
Fistule(s)
- anorectales 293.
- branchiales 343.
- de l'ouraque 308.
- œsotrachéales 260, 272.
- omphalomésentérique 289.
- recto-urétrale 293.
- rectovaginale 293.
- thyréoglosses 348.
Fœtus papyracé 145.
Foie 279.
Follicule(s)
- antral 33.
- de De Graaf 33.
- matures 33.
- pileux 433.
- primaire 33.
- primordial 31.
- secondaire 33.
- tertiaire 33.
Follistatin 73.
Fonction(s)
- biliaire 279.
- du placenta 138.
- hématopoïétique 279.
Fontanelles 174.
Foramen
- cæcum 347.
- ovale 230.
- ovale perméable à la sonde 225.
Fornix 386.
Fosses nasales 357.
Fossette anale 292.
Frein de la langue (brièveté du) 347.
Frizzled 9.
FSH 37, 41.

G

Gamétogenèse 17, 38.
Ganglion(s)
- sensitifs des racines rachidiennes 369.
- stato-acoustique 411.
Gastroschisis 116, 289.
Gastrulation 69.
GDNF 301.
Gelée de l'émail 357.
Gelée de Wharton 139.
Gène(s)
- à homéobox 88.
- homéotiques 104.
- HOX 202-203, 268, 342, 360.
- liés 18.
- régulation 3.
Génome 3, 14.
GH 130.
GHR 130.
Glande(s)
- mammaire 435.
- pinéale 382.
- sébacées 434.
- sudoripares 434.
Glaucome 424.
Glioblaste 368.
Globule polaire 21, 33, 48.
GnRH 41.
Gonade indifférenciée 311.
Gonadotrophine(s) 41.
- chorionique 47.
- chorionique humaine (hCG) 64, 139.
Gonocytes 17, 310.
Gonocytes primordiaux 18.
Goosecoid 73.
Gouttière neurale 88, 363.
Gouttière urogénitale 320.
Grand épiploon 275.
Grand omentum 275.
Grandes lèvres 320, 322.
Granulosa 33.
Grossesse
- chez les femmes épileptiques 158.
- durée de la 125.
- ectopique 65.
- extra-utérine 65.
- ovarienne 65.
- tubaire 65.
Gubernaculum testis 325.

H

hCG (*human chorionic gonadotropin*) 47, 64, 139.
Hedgehog (voir *Sonic hedgehog*).
Hémangioblaste 99.
Hémangiome capillaire 101.
Hémisphères cérébraux 384.
Hémivertèbre 185.
Hémochorial 137.
Héparine 159.
Hermaphrodisme 323.
Hernie(s)
- diaphragmatique 121.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

- hiatale 121.
- inguinale congénitale 327.
- ombilicale physiologique 127, 139, 283.
- parasternale 121.
- rétrocoliques 287.

Hétérochromatine 4, 14.
Hétérotaxie 79.
Hiatus de Winslow 276.
Hippocampe 385.
HNF-3β 74.
Holoprosencéphalie 77, 355, 391, 428.
Hom-C 104.
Homéoboîte 104.
Homéobox 104.
Homéodomaine 104.
Homéogènes 104, 268.
Homocystinurie 29.
Hormone
- antimüllérienne 9, 315.
- de croissance 130.
- folliculostimulante 41.
- lutéinisante 33.

HOX 104, 342.
HOXA2 342.
HOXA3 342.
HOXA11 203.
HOXA13 203.
HOXB3 342.
HOXB8 202.
HOXD3 342.
Hybridation *in situ* fluorescente 26, 39.
Hydramnios 141.
Hydrocèle 327.
Hydrocéphalie 393.
Hydrocodone 159.
Hydropisie fœtale 137.
Hymen 318.
Hyperplasie congénitale des surrénales 323.
Hyperthermie 157.
Hypertrichose 435.
Hypoblaste 59.
Hypochondroplasie 182.
Hypoderme 432.
Hypophyse 383.
- adénohypophyse 383.
- lobe intermédiaire 384.
- lobe postérieur ou nerveux 384.
- pharyngée 384.

Hypospadias 321.
Hypothalamus 382.
Hypovitaminose D (rachitisme) 360.
Hypoxie 162.

I

Ichtyose 433.
ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*) 50, 161.
IGF-1 130.
Îlots de Langerhans 282.
Îlots thyroïdiens accessoires 348.
Immunoglobulines 137-138.
Imperforation anale 293.
Implantation 51, 54.
Incompatibilité Rh 137.
Incurvation du tube cardiaque 216.
Induction 6, 14, 85.
Infundibulum 383.
Inhibiteur(s)
- de la maturation ovocytaire 33.
- de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 159.
- sélectifs de la recapture de la sérotonine 79, 159.

Insuline 161.
Intégrines 8.
Interactions épithéliomésenchymateuses 7, 267.
Interleukine-1β 264.
Interruption de la crosse aortique 246.
Interzone 200.
Intestin
- antérieur 103, 267, 271.
- moyen 103, 267, 283.
- pharyngien 267.
- postérieur 103, 267, 291.
- primitif 244.

Intron 4.
Invagination 69.
Inversion du mamelon 436.
Inversion ventriculaire 229.
Iodure de potassium 159.
Iris 424.
Iso-immunisation 137.
Isotrétinoïne 158.
Isthme 390.

J

JAG1 238.
Jonction amnio-ectoblastique 139.
Jonctions de type gap 8.
Joues 350.
Jumeaux 142.
Juxtacrine 7.

K

Kératinisation 433.
Kinase 7, 14.
Kyste(s)
- cervical latéral 343.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

- de l'ouraque 308.
- du cordon 327.
- du tractus thyréoglosse 348.
- exocœlomiques 64.
- pulmonaires congénitaux 265.
- vitellin 289.

L

Labyrinthe membraneux 407.
Lacs sanguins intervilleux 135.
Lame
- alaire 366.
- dentaire 357.
- fondamentale 366.
- terminale 384.

Laminine 8, 302.
Langue 346.
Lanugo 433.
Laparoschisis 116, 289.
Larynx 261, 336.
Latéralisation 74.
Latéralité 77.
Lèvres rhombiques 379.
LH 37, 41.
Ligament(s)
- artériel 244-245, 254.
- falciforme 270, 276.
- génital caudal 325.
- large 316.
- ombilical médial 244, 254.
- péritonéaux 268.
- rond (du foie) 249, 254, 276.
- splénorénal 274.
- stylohyoïdien 336.
- veineux (du foie) 249, 254.

Ligand 48.
Ligne mamelonnaire 435.
Ligne primitive 69, 74.
LIM-1 73, 82, 389.
Limaçon 407.
Limbe spiral 408.
Liquide amniotique 141.
Liquide céphalorachidien 388.
Lissencéphalie 392.
Lithium 158.
LMX-1 204.
Lobes pulmonaires ectopiques 265.
Loge amygdalienne 339.
Longueur vertex-coccyx 106, 125.
Longueur vertex-talon 125.
LSD 159.
Luxation congénitale de la hanche 209.

M

Macule 411
Maladie
- de Hirschsprung 293.
- des membranes hyalines 265.
- des os de verre 207.
- du cri du chat 26.
- hémolytique 137.

Malformation(s)
- cardiaques 227, 229, 236.
- congénitales 151.
- de l'utérus 319.
- dentaires 360.
- de type Arnold-Chiari 375.
- des gros vaisseaux artériels 248.
- des membres 205.
- pariétales 287.
- vertébrales 185-186.

Malrotation 290.
Mamelons 435-436.
Manteau 366.
Maquette de cartilage hyalin 174, 199.
Marijuana 159.
Marteau 178, 336, 412.
Massif médian 350.
Maturation de l'ovocyte 31.
Maxillaire 336.
Medulla oblongata 365.
Médullosurrénale 402.
Mégacôlon congénital 293.
Méiose 19, 38.
Mélanocyte 88, 432.
Membrana tectoria 408.
Membrane
- basilaire 407.
- bucconasale 357.
- cloacale 72, 103, 292.
- de Heuser 60, 64.
- de Reissner 407.
- exocœlomique 64.
- pharyngienne 69, 103.
- placentaire 136.
- pupillaire 424.
- vestibulaire 407.

Méningocèle 179.
Méningoencéphalocèle 392.
Mercure 162.
Méromélie 205.
Mésencéphale 364.
Mésenchyme 7, 88.
Mésenchyme extra-embryonnaire 61.
Mésentère
- commun 286.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

- dorsal 115, 269.
- ventral 115, 270.
Mésoblaste 88.
- extra-embryonnaire 76.
- intermédiaire 76, 94, 98.
- latéral 98.
- para-axial 76, 94, 173.
Mésocarde dorsal 215.
Mésocôlon 269, 287.
Mésoduodénum 269.
Mésogastre 273.
Mésonéphros 297.
Méso-œsophage 120.
Mésos 268.
MET 302.
Métanéphros 299.
Métaux lourds 162.
Métencéphale 365, 379.
Méthodes contraceptives 49.
Méthylation de l'ADN 5.
Microarrays 29.
Microcéphalie 183.
Microdélétion 26.
Micromélie 205.
Micropénis 321.
Microphtalmie 428.
Microsomie hémifaciale 346.
Microtubule 18.
Migration testiculaire 325.
Mitose 18.
Modifications post-traductionnelles 6.
Moelle
- corne dorsale sensitive (de la) 368.
- corne ventrale motrice (de la) 368.
- spinale 88.
- substance blanche (de la) 366.
- substance grise (de la) 366.
Môle hydatiforme 67.
Monosomie 22.
Mort cellulaire 198.
Morula 51.
Mosaïque 22.
Mosaïque érythrocytaire 142.
Mouvement(s)
- du fœtus 127.
- respiratoires fœtaux 264.
MRF 193.
MSX2 202.
Muscle(s) 189.
- cardiaque 194.
- constricteur et dilatateur iriens 420.
- des membres 193.
- lisses 194.
- papillaires 228.
- striés squelettiques 189.
Mutations 29-30.
Mycophénolate mofétil 159.
Myélencéphale 365, 376.
Myélinisation 371.
Myf5 98, 193.
Myoblastes 193.
Myocarde 194, 215.
Myocardine 194.
MyoD 98, 193.
Myofibrille 193.
Myomètre 316.
Myopathie de Becker 195.
Myopathie de Duchenne 195.
Myotome 97, 191.

N

Nanisme 179.
Nanisme de Laron 130.
Néopallium 385.
Néphron 300-301.
Néphrotome 98, 297.
Nerf(s)
- crâniens 395.
- facial 336, 412.
- glossopharyngien 336, 346.
- grand hypoglosse 346.
- laryngé supérieur 262.
- moteur oculaire commun 377.
- optique 419, 424.
- phréniques 120.
- rachidiens 201, 368-369.
- radial 201.
- récurrents 243, 336.
- spinaux 369.
- trijumeau 346, 412.
- trochléaire 377.
- vague 262.
Neurectoblaste 85, 88, 331.
Neurilemme 371.
Neuroblaste(s) 368.
- apolaire 368.
- bipolaire 368.
- primitif 366.
- sympathique 369.
Neurocrâne 174.
Neuroépithélium 366.
Neuromère 94.
Neurones d'association 368.
Neuropore 88.
Neurotrophine 3 98.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Neurulation 85.
Névroglie 368.
NKX2.5 219.
Nodal 73, 74.
Nodules syncytiaux 132.
Nœud
- de Hensen ou primitif 69, 363.
- de l'émail 360.
- sino-auriculaire 240.
- syncytial 132.
Noggin 73.
Non-disjonction 22.
Noradrénaline 10, 14, 403.
Notch 8.
Notochorde 70, 76.
Noyau
- caudé 385.
- fibreux central du périnée 307.
- lenticulaire 385.
NT-3 98.
Nucléosome 3.

O

Obésité maternelle 162.
Occlusion intestinale 289.
Odontoblastes 358.
Œstrogènes 160-161, 315, 402.
Oligoamnios 141.
Oligodendrocytes 369, 371.
Oligozoospermie 51.
Omphalocèle 116, 287.
Ongles 434.
Opiacés 159.
Oreille moyenne 339.
Oreillettes 225.
Oreillette primitive commune 223.
Organe(s)
- de Corti 407.
- de Gärtner 318.
- génitaux externes 320.
Organogenèse 85.
Orifice(s)
- auriculoventriculaire 227.
- interventriculaire 236.
- interventriculaire primitif 216.
- sino-auriculaire 220.
Os
- hyoïde 336.
- temporal 176, 336.
- zygomatique 336.
Osselets 412.
Ossification endochondrale 174, 199.
Ossification membraneuse 174.
Ostéoblaste 173.
Ostéogenèse imparfaite 207.
Ostium primum 223, 230.
Ostium secundum 225, 229, 256.
Ouraque 307.
- fistule 308.
- kyste 308.
- sinus 308.
Ovaire 312.
Ovocyte 19, 31, 33.
Ovogenèse 31.
Ovogonie 31, 39, 312.
Ovulation 43.
Oxycodone 159.

P

Palais 351.
Paléopallium 385.
Palettes des membres 198.
Pancréas 282-283.
Papille(s)
- dentaire 357.
- dermiques 432.
Paracrines 7.
Paradidyme 315.
Paralogues 105.
Parathyroïde ectopique 343.
Patched 10.
PAX1 98.
PAX2 328.
PAX3 98.
PCP 159.
PDGF 100.
PDX1 282.
Peau 431.
Pectus carinatum 186.
Pectus excavatum 186.
Pédicule
- embryonnaire 61, 81, 139.
- hépatique 276.
- optique 424.
Pénis 320.
Pentalogie de Cantrell 116.
Péricarde 115.
- fibreux 118.
- viscéral 215.
Périmètre crânien 129.
Période fœtale 125.
Péritoine 115.
Persistance du canal artériel 245.
Persistance d'un mésentère commun 290.
Perturbateurs endocriniens 160.
Petit épiploon 275, 279.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Petites lèvres 322.
Pharynx 267, 336.
Phase proliférative 54.
Phéochromocytomes 403.
Phénothiazine 158.
Phénylcétonurie 161.
Phocomélie 154, 205.
Piébaldisme 432.
Pied bot varus équin 208.
Pie-mère 379.
Pilule 49.
- contraceptive 49.
- du lendemain 50.
- masculine 49.
Pince de homard 206.
Placenta 139.
- à terme 136.
- délivrance 145.
- praevia 65.
Placodes olfactives 349.
Placodes otiques 407.
Plagiocéphalie 179.
Plancher 368.
Plaque
- basale 81.
- choriale 64, 134.
- déciduale 133-134.
- neurale 363.
- préchordale 69.
Plèvre 115, 262.
Plexus brachial 106.
Plexus choroïdes 384.
Plicature
- caudale 101.
- céphalique 101.
- longitudinale 114.
- transversale 114.
Pli(s)
- anal 320.
- cloacal 320.
- génital ou urétral 320.
- latéraux 114.
- pleuropéritonéaux 120.
Plomb 162.
Poche de Rathke 383.
Poches branchiales 332.
Points d'ossification 125.
Polarité planaire cellulaire 10, 15.
Polydactylie 206.
Polymastie 436.
Polymorphisme 30.
Polyspermie 48.
Polythélie 436.
Ponction des villosités choriales 166.
Portion membraneuse du septum interventriculaire 236.
Prédentine 358.
Prééclampsie 133.
Primaxial 189.
Processus
- mandibulaire 176.
- maxillaire 176.
- palatin 351, 354.
- vaginal 325.
Procréation médicalement assistée 50.
Progestérone 46, 54, 138.
Pronéphros 297.
Pronucleus 48-49.
Propylthiouracile 159.
Prosencéphale 364.
Prostate 308.
Protéoglycane(s) 8.
Protubérance annulaire 379.
Prozac® 79, 159.
Pseudohermaphrodisme 323.
Puces à ADN 29.
Pulpe dentaire 358.

Q

Queue de cheval 372.
Quinine 159.

R

Radiations ionisantes 157.
Radical fringe 202.
Rameau dorsal 192, 370.
Rameau ventral 192, 370.
Rampe tympanique 407.
Rampe vestibulaire 407.
Rayons digitaux 198.
Réaction acrosomique 47.
Réaction de polymérisation en chaîne 54.
Récepteurs oligosaccharidiques 53.
Récepteurs tyrosine kinase 293.
Récessus tubotympanique 339, 411.
Rein 297.
- ascension 305.
- en fer à cheval 305-306.
- polykystique 303.
- situation 305.
Renflement cæcal 286.
Resegmentation 183.
RET 302.
Retard de croissance intra-utérin 130.
Rete testis 312, 315.
Rétine 419.
Rétinoïdes 415.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Retour veineux pulmonaire anormal total 227.
Rhombencéphale 364, 376.
Rhombomères 340.
Rotation de l'anse intestinale 284.
RU-486 50.
Rubéole 154, 229.
Rupture prématurée de l'amnios 141.

S

Saccule 407.
Sac lacrymal 350.
Sac lymphatique 254.
Saturnisme 162.
Schizencéphalie 392.
Scissures 385.
Sclérotique 424.
Sclérotome 96, 173.
Scoliose 185.
Scrotum 320.
Segmentation 49, 51.
Segment intermaxillaire 350.
Septa 222.
Septa intercotylédonaires 135.
Septum
- aorticopulmonaire 233.
- interventriculaire musculaire 235.
- nasal 350.
- œsophagotrachéal 260, 271.
- *primum* 223, 230, 254.
- *secundum* 225, 254.
- *spurium* 220.
- *transversum* 118, 275, 279.
- urorectal 292.

Séquençage de l'exome 30.
SER2 202.
Séreuses 99, 118.
Sérotonine 14, 75.
Sérotonine (5-HT) 10.
Shunt 220, 254.
Siamois 146.
Sillon 385.
- bulboventriculaire 216.
- lacrymonasal 350.

Sinus 357.
- cervical 340.
- coronaire 220.
- de la face 357.
- transverse 215.
- urogénital 306.
- urogénital primitif 292.
- veineux 220.

Sirénomélie 77.
Sites fragiles 28.
Situs ambigus 79.
Situs inversus 77, 217.
Somatomammotropine 139.
Somatopleure 113.
Somatopleure extra-embryonnaire 61.
Somites 94, 106, 173, 189.
Somitomères 94, 173, 189.
Sonic hedgehog 9, 98, 193, 203, 268, 360, 425.
Spermatides 35.
Spermatocyte 19.
Spermatogenèse 35.
Spermatogonies 35.
Spermatozoïdes 37-38.
Spermiogenèse 37.
Spina bifida 92, 185, 374.
Splanchnopleure 94.
Splanchnopleure extra-embryonnaire 61.
SRY 310, 316, 328.
Stade progestatif 46.
Sténose
- du pylore 278.
- du tube digestif 290.
- œsophagienne 272.
- pulmonaire 237.
- valvulaire 238.

Stérilet 49.
Stérilité 50.
Sternum 186.
Stomodeum 333, 349.
Streptomycine 159.
Sulcus limitans 366.
Sulfamides 159.
Surfactant 264-265.
Surrénales 323, 402.
Sutures 174, 179, 200.
Synapsis 19.
Syncytiotrophoblaste 59.
Syndactylie 206.
Syndécan 302.
Syndrome
- acrogénital 180.
- carpo-pédio-génital 206.
- cœur-main 229.
- cranio-fronto-nasal 179.
- d'Alagille 13, 238.
- d'alcoolisation fœtale 159.
- d'Angelman 27, 39.
- d'Appert 180.
- de Bardet-Biedl 304.
- de Boston 180.
- de Crouzon 180.
- de délétion 22q11.2 238, 344.
- de Denys Drash 303.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

- de DiGeorge 238, 344.
- de Down 23.
- de Goldenhar 346.
- de Holt-Oram 207, 229.
- de Jackson-Weiss 180.
- de Kartagener 77.
- de Klinefelter 25, 324.
- de Klippel-Feil 185.
- de l'X fragile 28.
- de Marfan 207.
- de Meckel-Gruber 304.
- de Miller-Diecker 28.
- de Pfeiffer 180.
- de Pierre Robin 344.
- de Poland 195.
- de Potter 303.
- de Prader-Willi 27, 39.
- de Saethre-Chotzen 179.
- de Smith-Lemli-Opitz 392.
- de transfusion gémellaire 145.
- de Treacher-Collins 344.
- de Turner 26.
- de VACTERL 260.
- de van der Woude 355, 357.
- de Waardenburg 432.
- d'insensibilité complète aux androgènes 324.
- du cœur droit ou gauche hypoplasique 229.
- du ventre en pruneau (*prune belly*) 195.
- oculo-auriculo-vertébral 346.
- rein-colobome 427.
- triple-X 26.
- vélo-cardio-facial 28.

Synophtalmie 428.
Synpolydactylie 207.
Système de conduction 240.
Système de conduction intracardiaque 194.
Système nerveux
- autonome 397.
- parasympathique 399.
- sympathique 397.

T

Tabagisme 160, 162.
TATA box 4, 14.
T-box 74.
TBX4 202, 259.
TBX5 202.
Techniques de bandes en haute résolution 29.
Télencéphale 365, 382, 384.
Tératologie 151, 154.
Tératome(s) 18.
- oropharyngé 18.
- sacrococcygiens 77.

Testicules 311.
Testis-determining factor 310.
Testostérone 312, 317.
Tétracyclines 159, 360.
Tétralogie de Fallot 237.
TGF-β 9, 85.
Thalamus 382.
Thalidomide 154, 158, 205, 229.
Théorie chromosomique de l'hérédité 18.
Thérapie génique 167.
Thymus 339, 343.
Thyroïde 261, 336, 347.
Thyroxine 347.
Tissu
- cardionecteur 240.
- nodal 240.
- pancréatique hétérotopique 283.
- parathyroïdien 339.

Toile choroïdienne 379.
Toit 368.
Topamax® 158.
Toxoplasmose 157.
Trachée 262.
Traitements médicaux du fœtus 167.
Transduction 7.
Transfusion fœtale 167.
Translocation 22.
Transmission des anticorps maternels 138.
Transplantation de cellules souches 167.
Transport de l'ovocyte 46.
Transposition des gros vaisseaux 229, 238.
Treacle 344.
Tri-iodothyronine 347.
Triméthadione 158.
Trisomie 22.
Trisomie 13 25.
Trisomie 18 24.
Trisomie 21 23.
Trompe d'Eustache 339, 412.
Tronc
- artériel 216.
- artériel commun 238.
- brachiocéphalique 241.
- cœliaque 244, 278.

Trophoblaste 47, 51, 53, 59, 64, 79, 131.
Trous de Monro 366.
Tube(s)
- cardiaque 214.
- contourné 301.
- épigénitaux 315.
- neural 88, 363.
- paragénitaux 315.
- séminifères 312.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Tubercule(s)
- de Müller 314.
- génital 320.
- quadrijumeaux 381.
Tuberculum impar 346.
Tumeur de Wilms 303.
Tumeurs congénitales associées à la gastrulation 77.
Tympan 340, 412-413.

U

Uncus 282.
Utérus 316.
Uretère 300, 304.
Urètre 306, 320.
- membraneux 307.
- prostatique 307.
Utérus
- arqué 319.
- bicorne 319.
- didelphe 319.
- implantation 54.
Utricule 407.

V

Vagin 316, 318.
Vaginale testiculaire 325.
Vaisseaux
- hyaloïdiens 424.
- lymphatiques 254.
- ombilicaux 136.
Valproate 158.
Valve(s) 227.
- auriculoventriculaires 227.
- mitrale 228.
- semi-lunaires 236.
- tricuspide 228.
VANGL 12.
Vasculogenèse 99, 241.
VEGF 99, 241.
Veine(s)
- absence de veine cave inférieure 251.
- azygos 250.
- canal veineux d'Arantius 254.
- cardinales 248-249.
- cardinale commune 220.
- cave inférieure 248, 250-251.
- cave supérieure 250-251.
- intercostales 249-250.
- mésentérique supérieure 248.
- oblique de Marshall 220.
- ombilicales 220, 248, 254.
- omphalomésentérique 220.
- porte 248.
- sacrocardinales 250.
- sous-cardinales 249-250.
- supracardinales 249.
- valves veineuses 220.
- vitellines 220, 248.
Ventricule(s)
- 3^{e} 365.
- 4^{e} 365.
- laryngé 262.
- latéral 365.
- primitif 216.
Vernix caseosa 128, 433.
Vertèbres 183.
Vésicule(s)
- biliaire 279.
- cérébrale 88, 364.
- cristallinienne 419, 424.
- ombilicale 267.
- optique 92, 407, 419.
- otique 407.
- séminale 315.
- vitelline primitive 60.
- vitelline secondaire 64.
Vessie 306.
Villosité(s)
- choriales 79, 131.
- crampons 81.
- libres 81.
- trophoblastiques primitives 64.
Virus 138.
- Coxsackie 138, 157.
- cytomégalovirus 156.
- de l'herpès 156.
- du SIDA 157.
- ECHO 157.
- grippe 157.
- hépatite virale 157.
- oreillons 138, 157.
- poliomyélite 138, 157.
- rougeole 157.
- rubéole 130, 138.
- syphilis 130.
- varicelle 138.
- variole 138.
- Zika 157.
Viscérocrâne 174, 176.
Vitamine A 158, 163, 229.
Vitiligo 432.
V lingual 346.
Voies génitales 315.
Volvulus du cæcum 287.
Volvulus du côlon 287.

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

W

Warfarine 159.
WNT 9, 98, 193.
WNT4 328.
WNT7A 204.
WT1 301.

Z

Zona reaction 48.
Zone d'activité polarisante 204.
Zone du manteau 366.
Zone pellucide 33, 47.
Zygotes anormaux 54.

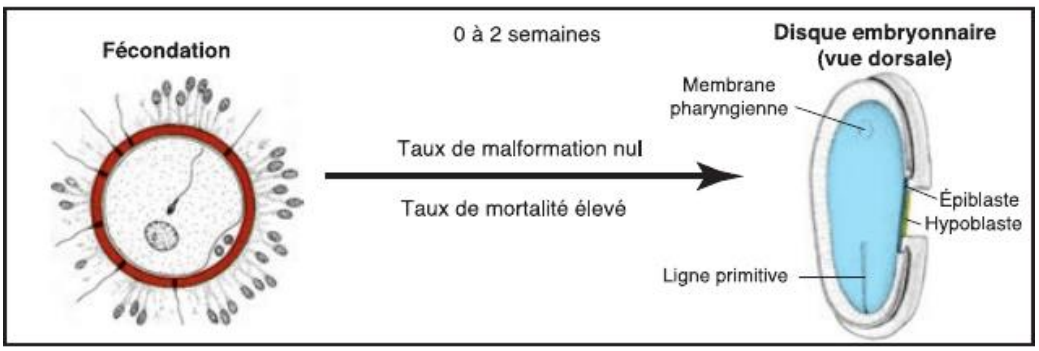
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

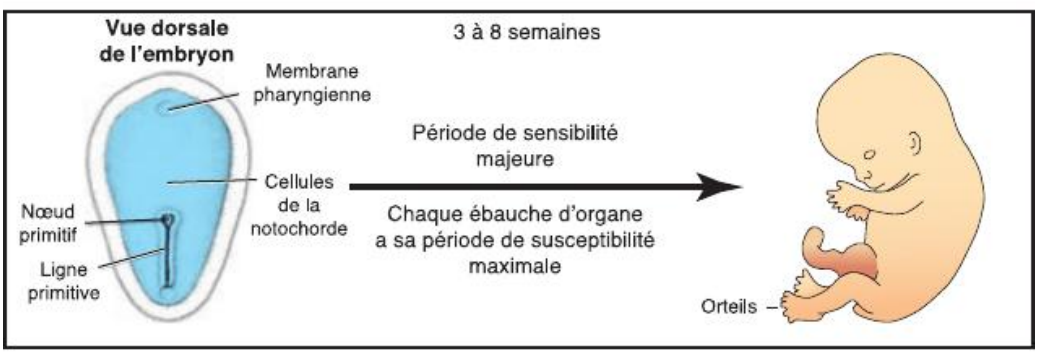
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

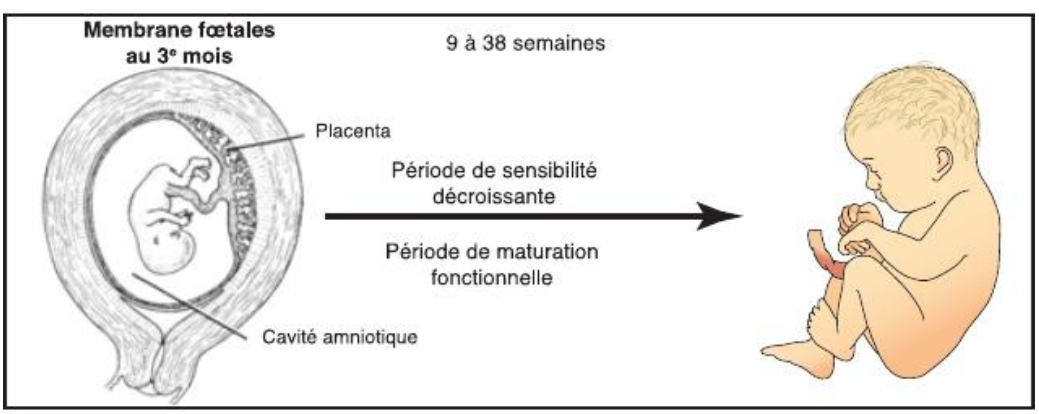
Retrouvez plus de livres médicaux à télécharger gratuitement et exclusivement sur :
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins |
| https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

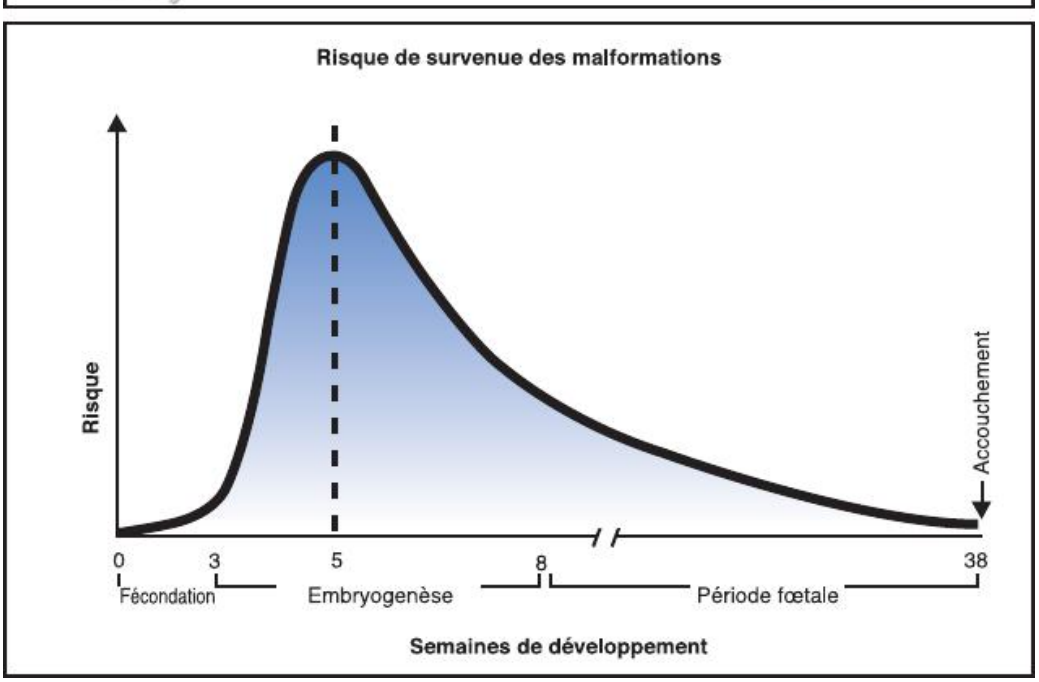
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Périodes de sensibilité aux agents tératogènes





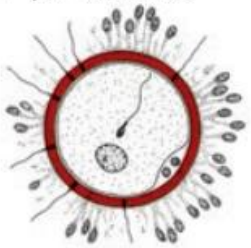




| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Développement embryonnaire en jours

1er jour - Fécondation

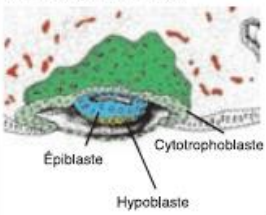


2e jour - Stade deux blastomères

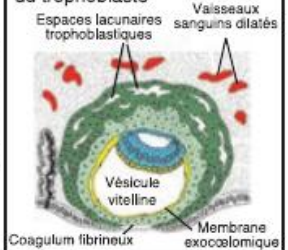
3e jour - Morula

4e jour - Blastocyte (début)

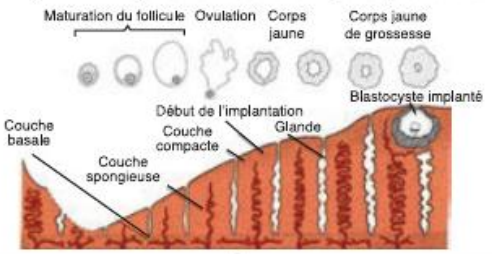
8e jour - Le disque didermique se forme



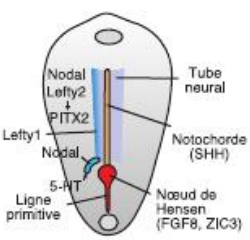
9e jour - Stade lacunaire du trophoblaste



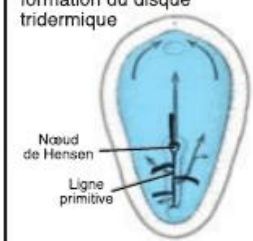
10e-11e jour - Embryon dans l'utérus 10 à 11 jours après l'ovulation



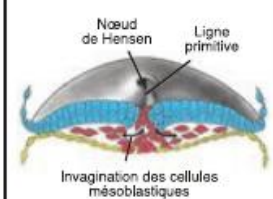
15e jour - Latéralité établie



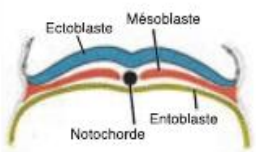
16e jour - Gastrulation : formation du disque tridermique



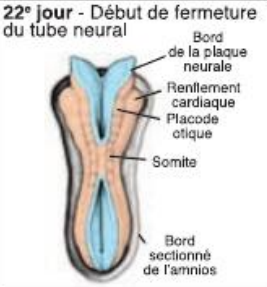
17e jour - L'épiblaste forme les feuillets de l'embryon



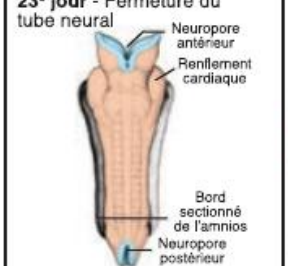
18e jour - Disque tridermique



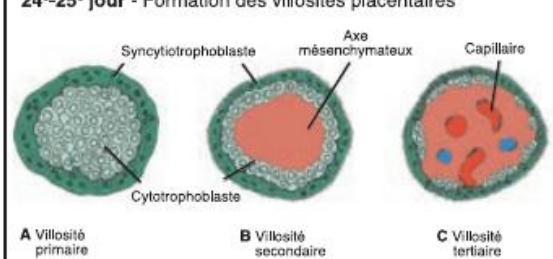
22e jour - Début de fermeture du tube neural



23e jour - Fermeture du tube neural

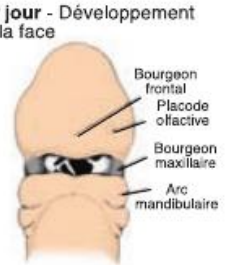


24e-25e jour - Formation des villosités placentaires

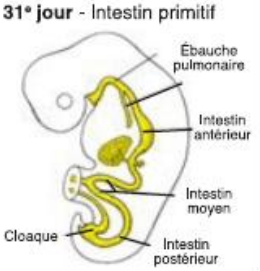


29e jour - Bourgeons des membres

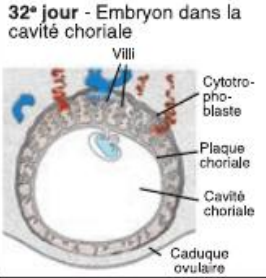
30e jour - Développement de la face



31e jour - Intestin primitif

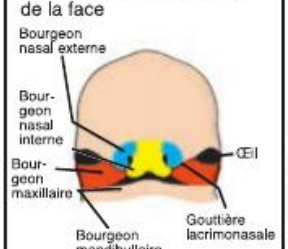


32e jour - Embryon dans la cavité choriale

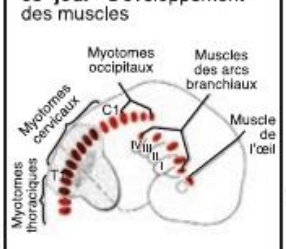


36e jour - Hernie ombilicale physiologique

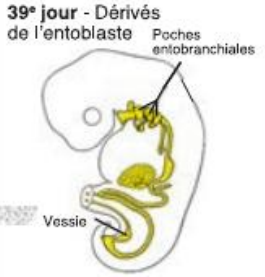
37e jour - Développement de la face



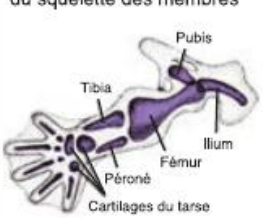
38e jour - Développement des muscles



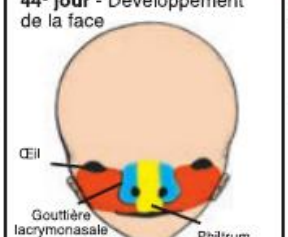
39e jour - Dérivés de l'entoblaste



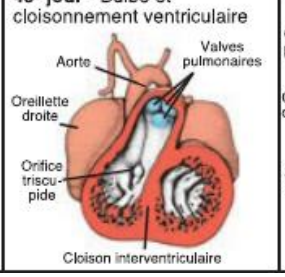
43e jour - Développement du squelette des membres



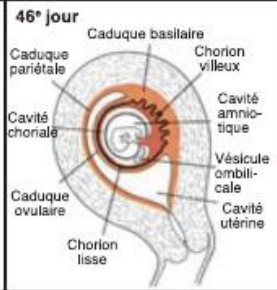
44e jour - Développement de la face



45e jour - Bulbe et cloisonnement ventriculaire



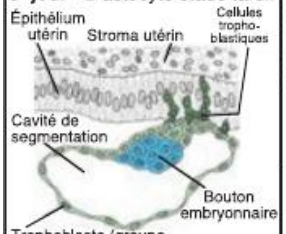
46e jour



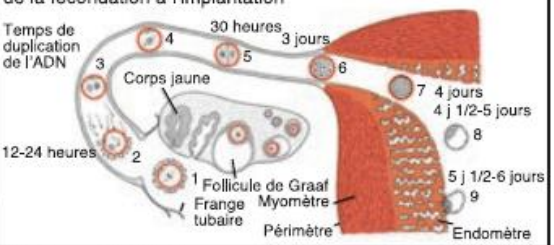
| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Développement embryonnaire en jours

5e jour - Blastocyte stade tardif

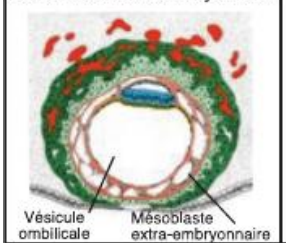


6e-7e jour - Événements de la 1re semaine : de la fécondation à l'implantation

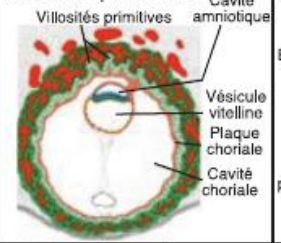


Développement semaine 1

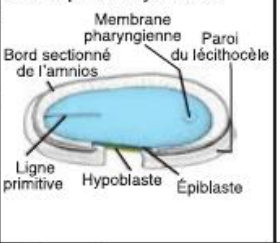
12e jour - Développement du mésoblaste extra-embryonnaire



13e jour - Début de la circulation placentaire

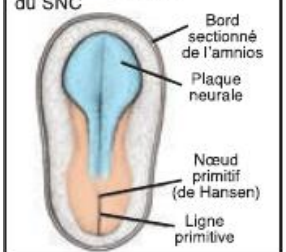


14e jour - Vue dorsale du disque embryonnaire



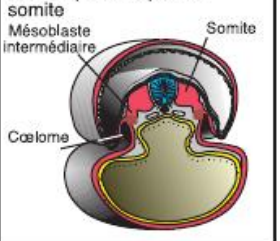
Développement semaine 2

19e jour - Induction du SNC



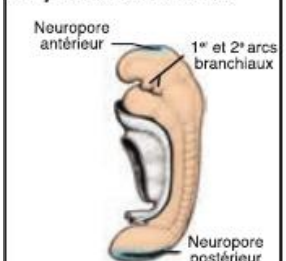
20e jour - Neurulation : apparition des somites

21e jour - Coupe transversale passant par un somite



Développement semaine 3

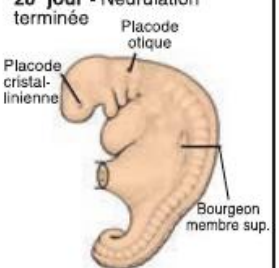
26e jour - Arcs branchiaux



27e jour

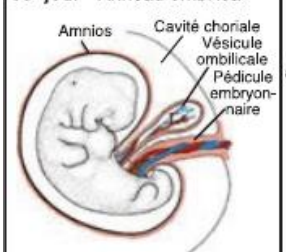
Âge (jours)	Nombre de somites
20	1-4
21	4-7
22	7-10
23	10-13
24	13-17
25	17-20
26	20-23
27	23-26
28	26-29
30	34-35

28e jour - Neurulation terminée

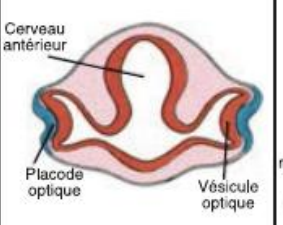


Développement semaine 4

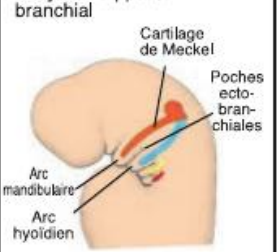
33e jour - Anneau ombilical



34e jour - Cupules optiques et placode cristalinienne

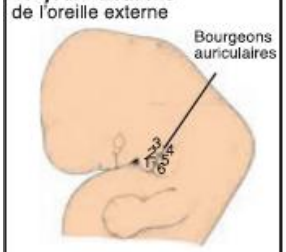


35e jour - Appareil branchial

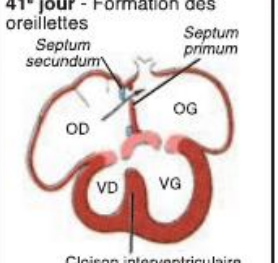


Développement semaine 5

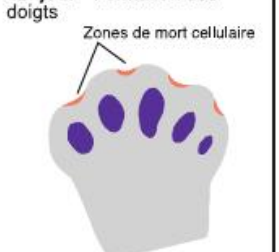
40e jour - Ébauche de l'oreille externe



41e jour - Formation des oreillettes

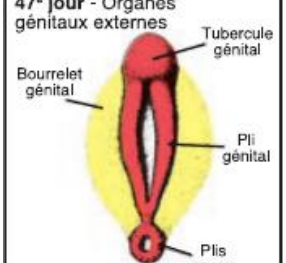


42e jour - Formation des doigts

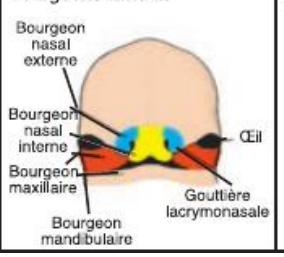


Développement semaine 6

47e jour - Organes génitaux externes



48e jour - Fusion des bourgeons faciaux



49e jour - Doigts présents, paupières en formation

Développement semaine 7

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |

Jan Langman

13e édition américaine

9e édition française

Embryologie médicale

Traduction et adaptation

Thomas W. Sadler

Bertrand Bloch

Ouvrage indispensable et internationalement reconnu, *Embryologie médicale* développe les bases de la compréhension de l'embryologie et de ses implications cliniques.

Cette 9 e édition française (et la 13e aux États-Unis) conserve sa présentation originale qui a rendu l'ouvrage si célèbre en associant textes, schémas détaillés et documents cliniques. Elle s'enrichit de plus de 100 illustrations nouvelles ou actualisées, et de nouvelles photographies (notamment sur le développement embryonnaire précoce). Elle comprend aussi un chapitre particulièrement documenté sur le développement cardiovasculaire, et l'ensemble de l'ouvrage tient compte des avancées les plus récentes dans le domaine de la génétique et de la biologie moléculaire.

Les auteurs insistent sur l'importance de la clinique et proposent pour chaque chapitre des rubriques qui faciliteront le travail et l'apprentissage des étudiants : résumés concis, encadrés décrivant spécifiquement les applications cliniques, points essentiels ainsi que des « problèmes à résoudre » sous forme de questions-réponses.

De nouvelles stratégies permettent de mieux détecter et prendre en charge les anomalies du développement embryonnaire ; les professionnels de santé ont un rôle majeur dans leur mise en œuvre. La connaissance des bases de l'embryologie constitue donc un préalable indispensable pour tout étudiant. Cet ouvrage permettra à tous de les acquérir.

Cette nouvelle édition propose :

- **Des encadrés « Applications cliniques »** consacrés aux anomalies du développement, aux malformations congénitales et aux autres problèmes cliniques en rapport avec le développement.
- **Plus de 400 illustrations** comportant des dessins en quadrichromie, des photos de microscopie électronique à balayage et des documents cliniques.
- **Des problèmes à résoudre** à la fin de chaque chapitre avec les réponses détaillées situées dans la partie annexe de l'ouvrage.
- **Un glossaire exhaustif** des termes clés utilisés en embryologie.

John Libbey EUROTEXT

| www.facebook.com/LeTresorDesMedecins | www.facebook.com/groups/LeTresorDesMedecins | https://t.me/LeTresorDesMedecins | http://letresordesmedecins.blogspot.com |